Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 71 del 26 marzo 1997 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Mercoledì, 26 marzo 1997 SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 62

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 28 gennaio 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «CEA-Scan - Arcitumomab».

DECRETO MINISTERIALE 30 gennaio 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Fareston - Toremifine».

DECRETO MINISTERIALE 6 febbraio 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Twinrix adulti».

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 28 gennaio 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «CEA-Scan - Arcitumomab».

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/023/001 CEA-Scan - Arcitumomab 1,25 mg/flacone - polvere per iniezioni - 1 flacone intravenosa.

Titolare A.I.C.: Immunomedics B.V. - Westerduinweig 3, 1755 ZG Petten, Paesi Bassi.

IL DIRIGENTE

DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA - RAPPORTI INTERNAZIONALI

Vista la decisione della Commissione europea nn. C (96) 2726 del 4 ottobre 1996, notificata alla Repubblica italiana in data 8 ottobre 1996, pervenuta a questa Amministrazione in data 23 dicembre 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale CEA-Scan, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309/1993;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h*), della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Visto il comma 4, art. 21, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, recepimento delle direttive della Comunità europea in materia di specialità medicinali;

Visto il decreto-legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale CEA-Scan debba venir attribuito un numero di identificazione personale;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 16 dicembre 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale CEA-Scan nella sottoelencata confezione viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

CEA-Scan - Arcitumomab 1,25 mg/flacone - polvere per iniezioni - 1 flacone intravenosa - n. 033125016/E (in base 10) 0ZLWNS (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale CEA-Scan è classificata in fascia «C».

Art. 3.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 28 gennaio 1997

Il dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

CEA-Scan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kit per la preparazione di CEA-Scan marcato con ^{99m}Tc

Fiala da 3 millilitri di soluzione tamponata a pH 5-7 contenente 1,25 milligrammi di arcitumomab (frammento IMMU-4 Fab' anti-CEA per anticorpo monoclonale: comprende principalmente Fab', ma anche $F(ab')_2$, nel ≤ 5% di proteina totale, con frammenti di catene H' e L), 0,29 mg cloruro stannoso, cloruro di sodio, tartrato doppio di sodio e potassio, acetato di sodio, saccarosio ed argo.

3. PRESENTAZIONE FARMACEUTICA

Polvere per iniezioni.

4. PARTICOLARI CLINICI

4.1 Indicazioni

Dopo la ricostituzione con una soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc), CEA-Scan è indicato soltanto in pazienti con istologicamente dimostrato carcinoma del colon o del retto, per la produzione di immagine che indichi la ricomparsa del male e/o metastasi in questi pazienti. CEAScan viene impiegato come complemento alle tecniche di immagine diagnostica non invasive, quali l'ecografia o la scansione CT (Tomografia computerizzata) nelle seguenti situazioni:

- Pazienti con evidenza di ricomparsa e/o metastasi di carcinoma del colon o del retto, che vengono sottoposti ad una valutazione dell'estemsio della malattia prima della resezione chirurgica e/o di altre terapie.

- Pazienti in cui si sospetti la ricomparsa e/o carcinoma metastatico del colon o del retto con aumento dei livelli di antigeni carcinoembrionari (CEA).

4.2 Posologia e Metodo di Somministrazione

CEA-Scan viene ricostituito prima dell'uso mediante una soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) e diluito fino a raggiungere il volume totale di 5-10 millilitri con una iniezione isotonica di cloruro di sodio.

La dose raccomandata per adulti è 1 milligrammo di frammento Fab' marcato con 750-1000 MBq di ^{99m}Tc in amministrazione singola. L'infusione endovenosa da 5-10 ml di soluzione radiomarcata deve essere praticata in un lasso di tempo di circa 30 secondi.

Si deve praticare una immunoscintigrafia, usando le tecniche planari e SPECT preferibilmente da 2 a 5 ore dopo l'iniezione.

La risomministrazione viene discussa nella sezione 4.4.10.

4.3 Controindicazioni

Pazienti con allergie riconosciute o ipersensibilità alle proteine murine.

Gravidanza.

4.4 Avvertenze e Precauzioni Speciali per l'Uso

4.4.1 Uso degli Agenti Farmaceutici Radioattivi

Agenti farmaceutici radioattivi dovrebbero essere usati soltanto da personale qualificato ed in possesso dell'autorizzazione governativa appropriata per l'uso e trattamento dei nuclidi radioattivi.

Questo particolare agente farmaceutico radioattivo dovrebbe essere preso in consegna, usato e somministrato soltanto da persone autorizzate in ambienti clinici designati. La consegna, conservazione, uso, trasferimento ed eliminazione sono soggetti alle regole e/o i permessi appropriati delle locali organizzazioni ufficiali competenti per i prodotti farmaceutici.

I farmaci radioattivi dovrebbero essere preparati da coloro che li usano in maniera tale da soddisfare sia i requisiti di sicurezza per materiali radioattivi che la qualità del prodotto farmaceutico. Si devono prendere misure precauzionali asettiche adeguate, conformi alle Good Manufacturing Practices (GMP).

4.4.2 Ricostituzione

Immediatamente prima dell'uso il contenuto delle fiale viene ricostituito per preparare CEA-Scan (^{99m}Tc). Il contenuto delle fiale non deve essere somministrato direttamente ai pazienti.

4.4.3 Protocollo Raccomandato per la Produzione di Immagine

Si può usare una scansione piana del corpo intero da 2 a 5 ore dopo l'iniezione al fine di localizzare le aree del cancro al colon o al retto. L'immagine planare del bacino, dell'addome, del torace e della testa da 2 a 5 ore dopo l'iniezione, dovrebbe essere eseguita con un conteggio di 500.000 colpi per immagine. Si raccomanda di ottenere l'immagine in analogico e/o digitale word mode e di ottenere anche una matrice 128 x 128.

Si dovrebbe anche usare una stratigrafia computerizzata a fotone singolo (SPECT) del bacino e dell'addome da 2 a 5 ore dopo l'iniezione. I parametri di acquisizione SPECT raccomandati sono: 60 proiezioni a 360° usando la tecnica di ripresa rapida, 30 secondi per immagine in una matrice 64 x 64. Si raccomanda inoltre che il trattamento dei dati avvenga attraverso il filtraggio in backprojection e la ricostruzione su tre piani (transassiale, coronale e sagittale).

Subordinate al problema clinico vi possono essere delle variazioni in questo protocollo (per esempio, un'ulteriore SPECT della testa). Quando si raccologono immagini en fase ardiva (18-24 ore) tenga presente che l'attività intestinale e della cistifellea potrebbero interferire con la reale immagine del tumore. Di conseguenza, le immagini tardive devon essere paragonate a quelle ottenute precedentemente (da 2 a 5 ore).

A causa dell'eliminazione del frammento marcato attraverso le urine, il paziente dovrebbe urinare prima della produzione di immagine allo scopo di diminuire l'attività della vescica.

4.4.4 Specificità del Tumore

CEA-Scan non e specifico per il carcinoma del colon o del retto, poiché CEA (antigene carcinoembrionario) si manifesta in altri carcinomi. Questi includono vari tipi di carcinoma dell'apparato digerente (per esempio, esofago, gastrico, pancreatico, e tumori del dotto biliare), cancro midollare della tiroide, carcinomi dei polmoni, del seno, dell'ovaia, dell'endometrio e della cervice.

4.4.5 Falso-Positivo

In uno studio condotto su pazienti con almeno un sito conosciuto di recidiva o crescita espansiva del cancro al colon o al retto, 1 su 122 pazienti (0,8%) venne classificato come falso-positivo. In uno studio condotto su pazienti che non presentavano alcuna evidenza radiologica di cancro al colon o al retto, ma con evidenze cliniche e biochimiche di recidiva o crescita espansiva, 11 su 88 pazienti

(12,5%) vennero classificati come falsi-positivi.

Durante la produzione di immagini prese all'inizio (da 1 a 3 ore dopo l'iniezione), le aree di potenziali letture di falsi-positivi, in particolare con una immagine planare, sono quelle vicine ai più importanti organi contenitori di sangue (cuore, principali vasi sanguigni etc.).. Durante la produzione di immagini fatte in un secondo tempo (da 18 a 24 ore dopo l'iniezione) le aree potenziali di falso positivo sono quelle vicino alle aree di metabolizzazione del frammento dell'anticorpo (reni e vescica) e negli intestini. Di conseguenza, si raccomanda la produzione di immagine all'inizio, da 2 a 5 ore dopo l'iniezione. Vi è la possibilità di risultati falso-positivi con la produzione di immagine fatta in un secondo tempo (18-24 ore), dovuti all'immagine del colon e della vescica. La localizzazione non specifica puo' essere sospettata tenendo sotto controllo la normale attivita' dell'intestino che puo' essere riconosciuta seguendo gli dispostamenti del sito di attivita' intestinale dalle immagini precoci rispetto a quelle tardive.

Per quanto si riferisce all'immagine di un tumore vicino ai reni o alla vescica, lo svuotamento della vesica prima dell'esame dovrebbe diminuire l'attività della vescica e un'accurata immagine SPECT vicino ai reni ed alla vescica è raccomandata.

4.4.6 Lesioni calde, fredde e bordate

Soltanto le lesioni calde o bordate dovrebbero essere considerate positive per tumori. a meno che altre prove significative sostengano l'interpretazione di una lesione fredda come area cancerogena. Lesioni bordate o fredde di solito col passar del tempo possono apparire rispettivamente come calde o bordate. Spesso, lesioni estese, a causa di una scarsa vascolarizzazione, sembrano fredde. In tutte le lesioni fredde classificate positive per tumori durante studi per sottoposti ad analisi. e stata confermata la presenza di cancro (18 lesioni), denotando il fatto che le lesioni fredde in un gruppo di pazienti con sospetto fondato di recidiva o crescita espansiva del cancro, hanno un'elevata probabilità di essere maligne.

4.4.7 Immagine Prodotte con CEA-Scan

CEA-Scan produce immagini del cancro del colon e del retto, compresi i tumori più piccoli di 1 cm e ha un valore di previsione per la ricorrenza/metastasi del cancro del colon o del retto del 98% quando entrambi CT e CEA-Scan risultano positivi per una lesione, ed un valore negativo del 75% quando entrambi i test risultano negativi per una regione.

- Fegato: CEA-Scan offre informazioni supplementari al CT, quando il cancro del colon o del retto ha dato origine a metastasi nel fegato.

- Localizzazioni extraepatiche, addome e pelvi: CEA-Scan è in modo significativo più sensibile del CT nel localizzare la diffusione del cancro del colon e del retto nell'addome, escluso il fegato. e nella pelvi.

- Ossa e cervello: si dovrebbero usare tecniche diagnostiche convenzionali oltre al CEA-Scan per individuare un'eventuale disseminazione del cancro del colon o del retto alle ossa e al cervello.

4.4.8 Ipersensibilità

Si possono verificare reazioni anafilattiche ed altre reazioni dovute ad ipersensibilità nei pazienti a cui vengono somministrate proteine murine. Attrezzature per la rianimazione cardiorespiratoria appropriate e personale addestrato devon essere disponibili in caso di emergenza in presenza di reazioni avverse.

4.4.9 Anticorpo Umano Antimurino (HAMA)

L'anticorpo umano antimurino (HAMA) è stato notato prima e dopo una somministrazione singola di CEA-Scan (vedere Effetti Collaterali). Si è osservato lo sviluppo del frammento HAMA nel ≤ 1% dei pazienti ai quali era stato sòmministrato il CEA-Scan. Inoltre, i pazienti ai quali erano stati somministrati in precedenza prodotti a base di anticorpi murini monoclonali, c più probabile la

conparsa di HAMA. I pazienti con HAMA sono più facilmente soggetti a reazioni allergiche o di ipersensibilità e ad una diminuzione dell'efficacia della produzione di immagine del tumore.

4.4.10 Somministrazioe Ripetuta

Dati clinici sulla sicurezza ed efficacia di iniezioni ripetute sono disponibili .solamente per 22 pazienti. Ai pazienti i cui sieri non contengano anticorpi umani antimurini (HAMA), mediante un appropriato saggio di prova, il prodotto può essere sonninistrato nuovamente in questi casi deve essere tenuta in considerazione anche ad intervalli non inferiori ai 3 mesi la dose totale di radiazioni assorbita dal paziente in un determinato periodo.

4.4.11 Soggetti di Età Inferiore ai 21 Anni

Non è stato eseguito alcuno studio su pazienti di eta' inferiore ai 21 anni.

4.4.12 Malattie Renali o Epatiche

Non sono stati eseguiti studi accurati su pazienti con danni renali o epatici. In ogni caso, a causa del basso dosaggio delle proteine somministrate ed alla breve emivita del ^{99m}Tc, è probabile che non sia necessaria una modifica delle dosi.

4.5 Interazioni con altri Farmaci ed altre Forme di Interazione

Non sono stati eseguiti studi accurati sulla interazione tra farmaci, tuttavia fino ad ora non sono stati riportati casi di interazione.

4.6 Gravidanza ed Allattamento

4.6.1 Donne in Età Fertile

Quando si rende necessaria la somministrazione di farmaci radioattivi a donne in età fertile, ci si dovrebbe sempre informare sulla possibilità di una gravidanza in corso. Ogni donna che abbia saltato un ciclo mestruale dovrebbe essere considerata in stato di gravidanza fino a quando non si sia dimostrato il contrario. Nel caso di incertezza, è importante che il periodo di esposizione alle radiazioni sia minimo, in accordo con l'ottenimento delle informazioni cliniche opportune. Si devono prendere in considerazione tecniche alternative che non comportino l'uso di radiazioni ionizzanti.

4.6.2 Gravidanza

Il trattamento con radionuclidi effettuato su donne in stato di gravidanza implica anche dosi di radiazioni al feto. CEA-Scan è controindicato durante la gravidanza. La somministrazione di 740 MBq CEA-Scan fa sì che l'embrione o il feto in fase iniziale assorbano circa 4,1 mGy.

4.6.3 Allattamento

Prima della somministrazione di farmaci radioattivi ad una madre durante l'allattamento è bene prendere in considerazione la possibilità di posporre l'indagine per un periodo ragionevole fino alla cessazione dell'allattamento e di valutare se la scelta dei farmaci radioattivi sia la più appropriata, considerata la secrezione attiva nel latte materno. Se la somministrazione è assolutamente necessaria, si dovrebbe interrompere l'allattamento e il latte in eccesso dovrebbe essere scartato. Di solito si consiglia di ricominciare l'allattamento quando il livello di radionuclide nel latte determini una dose radiottiva al bambino inferiore a 1 mSv. A causa della breve emivita - sei ore - del ^{99m}Tc, si può trovare una dose inferiore ad 1 mSv nel latte materno 24 ore dopo la somministrazione del CEA-Scan (^{99m}Tc).

4.7 Effetti sulla Capacità di Guidare e di Adoperare Macchinari

Nessun effetto conosciuto.

4.8 Effetti Collaterali

1. Sono state riportate le seguenti reazioni avverse limitative di secondaria importanza: 1) Temporanea eosinofilia; 2) nausea; 3) borsite; 4) orticaria; 5) prurito diffuso; 6) mal di testa; 7) disturbi allo stomaco e 8) febbre.

2. Fino ad ora su un totale di oltre 500 pazienti ai quali è stato somministrato il prodotto, è stato riportato un solo caso di una crisi convulsiva a tipo grande male da riferire possibilmente all'infusione di CEA-Scan.

3. HAMA:

La presenza di HAMA e di frammento umano antimurino è stata riscontrata nei pazienti prima e dopo la somministrazione di CEA-Scan. ($\leq$1% dei pazienti ha sviluppato HAMA al frammento dell'anticorpo). Sebbene fino ad ora non siano state osservate reazioni di ipersensibilità al CEA-Scan, è tuttavia possibile che tali reazioni possano verificarsi con quadri di shock anafilattico, malattia da siero o decesso.

Per ciascun paziente l'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere giustificata sulla base dei probabili effetti benefici. L'attività somministrata deve essere tale che la dose di radiazioni risultante sia la più bassa possibile, compatibilmente con i risultati diagnostici prefissi. L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è collegata all'induzione del cancro ed alla possibilità di sviluppo di difetti ereditari. I dati disponibili da applicazione da radionuclidi in campo diagnostico depongono per una bassa frequenza di questi effetti a causa delle basse posi impiegate.

Nella maggior parte di queste ricerche diagnostiche, la dose di radiazioni distribuita (dose effettiva/EDE) è inferiore a 20 mSV. Dosi più alte possono essere giustificate in alcuni casi clinici.

4.9 Dose Eccessiva

La somministrazione per via endovena di IgG e $F(ab')_2$ integri dell'IMMU-4 in dosi terapeutiche fino ad un massimo di 25 milligrammi non ha provocato alcuna reazione contraria. Si è dimostrato che i frammenti Fab' sono meno immunizzanti dei frammenti integri IgG o $F(ab')_2$.

Nel caso improbabile che venga somministrata una dose eccessiva di radiazioni con CEA-Scan, la dose assorbita dal paziente può essere ridotta, aumentando il volume dei fluidi per via orale o per via endovena così da provocare l'eliminazione del radioattivo marcato.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Radiofarmaco per la diagnosi di tumori ATC V091 A01.

Al livello di concentrazione e coefficiente di attività usati nei procedimenti diagnostici, CEA-Scan (^{99m}Tc) non sembra produrre alcun effetto farmacodinamico. CEA-Scan (^{99m}Tc) non è uno specifico per il carcinoma del colon o del retto, poiché CEA si manifesta in altri carcinomi (vedi sezione 4.4.4).

5.2 Proprietà Farmacocinetica

Studi farmacocinetici sono stati eseguiti dopo la somministrazione del prodotto per via endovena. Un'ora dopo l'infusione il livello nel sangue era il 63% di base, il 23% dopo cinque ore, e il 7% dopo 24 ore. La distribuzione emivita è stata di circa un'ora, l' emivita di distribuzione e eliminazione è stata di 13$\pm$ 4 ore con il 28% del prodotto radiomarcato eliminato attraverso le urine durante le prime 24 ore successive alla somministrazione.

5.3 Dati di Sicurezza Preclinica

Sono stati effettuati soltanto studi preliminari limitati sia con il farmaco marcato che con quello non marcato. Tali studi non hanno rivelato effetti tossici sconosciuti. Da notare, comunque, che tali studi non hanno valutato la mutagenicità, cancerogenicità o gli effetti potenziali sull'attività di riproduzione.

5.4 Dosimetria delle Radiazioni

Per questo prodotto, la dose effettiva equivalente risultante da una attività somministrata di 750 MBq e tipicamente di 9,8 mSv, in un individuo dal peso corporeo di 70 kg.

Il tecnezio [^{99m}Tc] si disintegra con le emissioni di radiazioni gamma con un'energia di 140 keV e con un'emivita di 6 ore che può essere considerato quasi stabile.

La dosimetria delle radiazioni in organi singoli ha rivelato in generale un basso livello del coefficiente di attività. Come ci si può aspettare da un piccolo frammento di anticorpo della misura di una molecola, il coefficiente di attività era più alto nei reni. I valori sono stati calcolati in conformità con La Dosimetria Medica di Radiazioni Interne (MIRD). I dati riportato rappresentano la media su un totale di dieci pazienti, con l'eccezione dei reni (nove pazienti), ovaia (otto pazienti) ed i testicoli (due pazienti).

Sommario di dosimetria di organi normali (µGy/MBq)

CEA-Scan [^{99m}Tc]

Organo	Medio	± SD
Vescica	16.6	3.6
Rene	100.3	31.7
Milza	15.9	4.5
Fegato	10.4	2.9
Midollo rosso	9.9	2.0
Polmone	7.7	1.9
Ovaio	7.7	1.5
Tutto il corpo	4.6	0.8
Testicoli	4.5	0.6

Equivalente alla dose effettiva 13,1 µSv/MBq
Dose effettiva 9,1 µSv/MBq

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli Eccipienti

Cloruro Stannoso,
Cloruro di Sodio Diidrato
Acido Acetico Glaciale
Acido Cloridico
Tartrato Doppio di Potassio e Sodio
Acetato di Sodio Tetraidrato
Saccarosio Triidrato
Argon

6.2 Incompatibilità

Nessuna incompatibilità conosciuta.

6.3 Durata

Il kit conservato a 2-8°C scade dopo 24 mesi dalla data di fabbricazione.

Dopo la ricostituzione e la marcatura radioattiva, il materiale può essere tenuto alla temperatura normale (15-25°C) e deve essere usato nelle quattro ore seguenti la ricostituzione.

6.4 Precauzioni Speciali per la Conservazione

Conservare il prodotto marcato a 2-8°C.

6.5 Tipo e Contenuto del Contenitore

Materiali inclusi:

Un flacone, ognuno di quale è preparato in modo da contenere 1,25 milligrammi di CEA-Scan liofilizzato frammento di anticorpo monoclonale.

I flaconi sono in osservanza con i requisiti per i vetri di tipo I.

Il flacone viene chiuso con un turacciolo di gomma di bromobutile con sigillo a scatto.

6.6 Istruzioni per l'Uso

Leggere attentamente le istruzioni complete prima di iniziare il procedimento di preparazione.

Tutti i procedimenti devono svolgersi usando tecniche asettiche e precauzioni secondo le norme standard di preparazione dei nuclei radioattivi.

6.6.1 Metodo di Preparazione e Controllo della Qualità

6.6.1.1 Metodo di Preparazione

1. Procurarsi da qualsiasi fonte commerciale 925-1110 MBq/mL di sodio-pertechnetate (^{99m}Tc) in soluzione contenente un sale di sodio.

2. Riportare di nuovo in sospensione il materiale liofilizzato iniettando i 925-1110 MBq (^{99m}Tc) di sodio pertecnetato in una fiala protetta di CEA-Scan.

3. Far ruotare e scuotere il contenuto della fiala per circa 30 secondi per assicurare il contatto del sodio-pertecnetato (^{99m}Tc) con gli anticorpi. Permettere alla reazione di marcatura di svilupparsi per almeno cinque minuti. Aggiungere una soluzione isotonica di 1 millilitro di cloruro di sodio al fine di facilitarne la rimozione. Provare il prodotto in un calibratore di dose adatto allo scopo.

4. Basandosi sul coefficiente di attività misurato, togliere un quantitativo del prodotto sufficiente a fornire l'attività desiderata (750-1000 MBq di ^{99m}Tc; vedere Dosatura e Somministrazione). CEA-Scan (^{99m}Tc) può essere usato dopo cinque minuti e dovrebbe essere usato non oltre quattro ore dopo la preparazione. CEA-Scan (^{99m}Tc) si può conservare a temperatura ambiente dopo la preparazione.

5. Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per eventuale materiale particellare o scoloramento. In tal caso, il prodotto deve essere scartato.

6.6.1.2 Controllo della Qualità

Dopo la marcatura radioattiva dell'anticorpo, diluire un campione di 10 µl con 1,5 mL di soluzione salina. Determinare la purezza radiochimica per mezzo di una cromatografia immediata a strati sottili su strisce di fibra di vetro 1 x 9 cm, impregnate di gel di silice, usando l'acetone come solvente. Quando la parte anteriore del solvente è a 1 cm dalla parte superiore delle strisce, toglierlo, tagliarlo a metà e porre ogni parte in una provetta di vetro. Contare ogni provetta in uno scintillometro gamma, in un contatore di dosaggi o in un analizzatore del cromotogramma radioattivo. Calcolare la percentuale di tecnezio libero come segue:

$$\% \text{ Tecnezio Libero} = \frac{\text{Attività nella metà superiore della striscia}}{\text{Attività Totale}} \times 100$$

Il prodotto radiomarcato non dovrebbe contenere più del 10% di tecnezio libero.

6.6.2 Eliminazione

Dopo l'uso, disfarsi del contenitore come per ogni altro rifiuto radioattivo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMERCIO

Immunomedics, B.V.
Westerduinweg 3, 1755 ZG Petten, Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE/I ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE/I DELL' AUTORIZZAZIONE / DELLE AUTORIZZAZIONI DI PRODUZIONE

Produttore del principio attivo:

Immunomedics, Inc.
5 Bruce Street
Newark, New Jersey 07103
USA

Produttore del prodotto finito:

Pharmacia Inc.
Oncology Division
4272 Balloon Park Road, N. E.
Albuquerque, New Mexico 87109-5801
USA

Produttore responsabile dell'importazione e della distribuzione su scala nello SSE:

Mallinckrodt Medical B. V.
Westerduinweg 3
1755 Petten
Paesi Bassi

Autorizzazione all'immissione in commercio concessa il 12 novembre 1991 dal *Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk*, (Ministero del Benessere, della Sanità pubblica e della Cultura), Paesi Bassi.

B . CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Prodotto medicinale soggetto a ricetta medica limitata non ripetibile.

C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

C.1 Impegni successivi all'autorizzazione

Interpellato con lettera del 21 maggio 1996, il richiedente si è impegnato a fornire all'EMEA, entro i termini specificati, le informazioni richieste dal comitato.

Aspetti chimici, farmaceutici e biologici:

- I limiti proposti nelle specifiche del prodotto intermedio e finito, compresi i limiti proposti per il controllo dell'intensità relativa del picco 4 corrispondente al Fab e l'intensità relativa delle catene H ed L (45%) misurate dalla SDS-PAGE quantitativa, devono essere riesaminati e corretti

semestralmente o dopo tre lotti o partite di produzione su scala (a seconda di quale alternativa comporta la produzione di più lotti), nell'ottica di una riduzione. Il 22 novembre 1996 deve essere trasmesso all'EMEA un rapporto riepilogativo e di previsione.

Aspetti clinici:

Entro il 31 dicembre 1998, devono essere trasmessi all'EMEA i risultati degli ulteriori studi clinici in appresso elencati, volti a valutare la sicurezza e l'efficacia del CEA-SCAN a seguito di somministrazioni plurime.

- Valutazione del CEA-SCAN per lo staging del cancro colorettale operabile primario e per la previsione di recidive in pazienti con Dukes B2, C e/D. I pazienti vengono sottoposti al test preoperativamente; in seguito, quelli che hanno subito la resezione totale vengono sottoposti a controllo postoperatorio con CEA-SCAN ogni 4-6 mesi, o ogniqualvolta viene effettuata una CT. Il CEA-SCAN viene somministrato ai pazienti fino a quando il saggio del frammento HAMA è ≤ 250ng/ml (50 pazienti).

- Follow-up di pazienti che hanno subito la resezione totale di un cancro colorettale metastatico diagnosticato mediante CEA-SCAN. A tali pazienti viene somministrato il CEA-SCAN ogni 4-6 mesi o ogniqualvolta venga effettuata una CT fino a quando il saggio del frammento HAMA è ≤ 250ng/ml (50 pazienti).

- Follow-up di pazienti con lesioni diagnosticate dal CEA-SCAN ma non confermate da alcun altro metodo diagnostico. Lo studio è inteso a determinare se col tempo tali lesioni vengano confermate come positive. Il CEA-SCAN viene somministrato ogni 6 mesi fino a quando il saggio del frammento HAMA è ≤ 250ng/ml ed il paziente non risulta clinicamente affetto dalla malattia (50 pazienti).

C2 **Procedura di controllo di campioni di lotto**

Conformemente all'articolo 4 della direttiva del Consiglio 89/342/CEE del 3 maggio 1989 sui medicinali immunologici, questo prodotto è soggetto al controllo di campioni di lotto, che deve essere svolto dalla competente autorità nazionale. La procedura di controllo di campioni di lotto è convenuta dal Comitato come segue:

- Autorità nazionale competente:
  National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), Regno Unito.

- Prodotto da controllare:
  CEA-SCAN.

Elenco dei controlli da effettuare:
- potenza (per saggio dell'immunoreattività) (85% ± 10%)
- saggio di radiomarcatura (>75% come Fab-SH)
- IEF
- SDS-PAGE

¥ Durata suggerita della procedura di controllo di campioni:

Per i prossimi due anni o almeno dieci lotti o partite di produzione su scala del prodotto intermedio o finito, con relazioni annuali.

A seconda della coerenza dei risultati ottenuti, potrà essere prevista, previa discussione con il gruppo di lavoro Biotecnologie, un'estensione della procedura.

La distribuzione sul mercato per i prossimi due anni o per almeno dieci partite o lotti di produzione su scala (a seconda di quale alternativa comporta la produzione di più lotti) è subordinata ad un certificato di esito positivo del controllo dei campioni di lotto.

¥ I certificati di controllo dei campioni di lotto e la relazione annuale devono essere trasmessi all'EMEA, alla Commissione europea ed al richiedente.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

Etichetta del Pacco Contenitore

CEA-Scan
Arcitumomab

Kit per la preparazione di ^{99m}Tc arcitumomab
Per uso endovenoso

IL PACCO CONTIENE

Una fiala di polvere arcitumomab per iniezioni.
Ogni fiala contiene 1,25 miligrammi di arcitumomab, tamponato alla concentrazione pH 5-7, 0,29 mg cloruro stannoso, cloruro di sodio, tartrato doppio di sodio e potassio, acetato di sodio, saccarosio ed argo.
Vedere il foglietto illustrativo allegato.

Conservare a 2-8°C
Non congelare

Lotto # xxxx
Data di scadenza 00/00/00
Numero Di Autorizzazione
All'Immissione In Commercio #: xxxx

Il farmaco è soggetto a prescrizione medica.

.Tenere fuori dalla portata dei bambini.

.Dopo l'uso, disfarsi dei rifiuti considerati radioattivi in accordo con le leggi locali.

IMMUNOMEDICS, B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Paesi Bassi

Etichetta della Fiala

CEA-Scan arcitumomab

Contiene 1,25 milligrammi di arcitumomab, 0,29 mg cloruro stannoso e stabilizzatori.

Solo per uso endovenos
Reidratare con sodio pertecnetato ^{99m}Tc sterile non pirogeno

Conservare a 2-8°C
Non congelare

Lotto # xxxx
Data di scadenza 00/00/00
Numero di Autorizzazione
all'Immissione in Commercio#: xxxx

IMMUNOMEDICS, B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Paesi Bassi

B - FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Si prega di leggere attentamente questo foglio illustrativo. Non contiene tutte le informazioni sulla vostra medicina, informazioni che potrebbero esservi utili; perciò chiedete al vostro medico o ad un'infermiera se qualcosa non vi è chiara. Questo volantino si riferisce soltanto al CEA-Scan

NOME DELLA VOSTRA MEDICINA

CEA-Scan è il nome di fabbrica della vostra medicina. Viene anche chiamata arcitumomab.

INGREDIENTI: QUELLO CHE LA VOSTRA MEDICINA CONTIENE

Ogni fiala da 3 mL (contenitore di vetro) contiene 1,25 milligrammi di arcitumomab tamponato alla concentrazione pH 5-7, 0,29 mg cloruro stannoso, cloruro di sodio, tartrato doppio di potassio e sodio, acetato di sodio, saccarosio ed argo.

Un anticorpo è una sostanza naturale prodotta dal organismo, capace di legarsi a sostanze estranee al fine di rimuoverle dal corpo. Ogni individuo produce diversi tipi di anticorpi. CEA-Scan arcitumomab è un tipo speciale di anticorpo che aderisce alla superficie di alcuni tipi di cellule tumorali. Questo anticorpo viene prodotto dai topi e viene purificato così che possa venire usato su esseri umani. Quando si combina con l'isotopo radioattivo del tecnezio e viene iniettato, riesce a scoprire alcuni tumori aderendovi. Tutto questo aiuta il vostro medico a diagnosticare e valutare il grado della vostra malattia. Il medico può fare tutto questo usando una speciale macchina per la produzione di immagini che rivela le aree di radioattività.

PRESENTAZIONE FARMACEUTICA: IN CHE COSA CONSISTE IL CEA-SCAN

Polvere per iniezioni.

GRUPPO TERAPEUTICO: COME AGISCE IL CEA-SCAN

CEA-Scan viene usato per determinare la presenza nel corpo di tumori che hanno origine del colon o del retto. Poco dopo aver mescolato il CEA-Scan con l'isotopo radioattivo del tecnezio, il medico lo inietterà nella vostra vena. Da due a cinque ore dopo verrete messi su un tavolo speciale e verranno eseguite delle fotografie con una normale macchina fotografica nucleare al fine di vedere dove si trovino il tumore o i tumori. Prima di essere sottoposti al procedimento di scansione, dovreste urinare, per svuotare la vostra vescica. E possibile che vi venga chiesto di ritornare il giorno dopo per fare altre fotografie.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMERCIO

Titolare dell'Autorizzazione

Immunomedics, B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Paesi Bassi

Il Fabbricante è responsabile per l'importazione nei paesi dell'Unione Europea.

Mallinckrodt Medical, B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Paesi Bassi

INDICAZIONI: QUANDO SI USA IL CEA-SCAN

CEA-Scan è un frammento di anticorpo che è legato ad una sostanza radioattiva chiamata tecnezio. CEA-Scan viene usato in pazienti con tumori del colon o del retto diagnosticati dopo esame al microscopio. L'anticorpo è capace di aderire alla superficie di certi tipi di tumori, creando un contrassegno tumorale, l'antigene carcinoembrionario (CEA). Quando l'anticorpo radioattivo aderisce al tumore, il vostro medico potrà determinare dove è localizzato usando una speciale macchina fotografica per la produzione di immagine che rivela le aree di radioattività. Il medico potrà anche determinare il grado della malattia e se si è estesa ad altre parti del corpo. Tutto ciò aiuta il medico a decidere se è necessaria un'operazione chirurgica o altri tipi di trattamento.

CONTROINDICAZIONI: QUANDO NON DOVRESTE USARE CEA-SCAN

Se sapete di essere allergici a qualsiasi proteina murina, avvertite il vostro medico. In questo caso non dovreste usare CEA-Scan, a meno che il vostro medico prenda certe precauzioni e sia convinto che i vantaggi che ne derivano siano più importanti degli eventuali rischi. Nel caso di gravidanza CEA-Scan e controindicato.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Nessuna interazione è stata riportata fino ad ora.

AVVERTENZE SPECIALI: COSE CHE DOVRESTE SAPERE PRIMA CHE VI VENGA SOMMINISTRATO IL CEA-SCAN

Si può avere una seria reazione allergica al CEA-Scan. In conseguenza, il vostro medico dovrebbe tenervi sotto diretta osservazione per un breve periodo dopo la somministrazione di questo farmaco.

Se vi è stato somministrato in precedenza il CEA-Scan o qualsiasi altro prodotto a base di anticorpi murini, il vostro medico dovrebbe prelevare on campione di sangue, per assicurarsi che non siate allergici al prodotto.

Se siete nel periodo dell'allattamento, dovreste smettere di allattare per almeno 24 ore dopo la somministrazione del CEA-Scan.

Qualora la soluzione pronta del CEA-Scan sembri scolorita o contenga materiale particellare, non dovrebbe essere usata.

DOSAGGIO: LA QUANTITA DI MEDICINA SOMMINISTRATA

Vi verrà somministrata una singola dose da 1 milligrammo di CEA-Scan. Contiene l'isotopo radioattivo di tecnezio in una quantità definita di 750-1000 MBq.

METODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE: COME VI SARA FATTA L'INIEZIONE

Il vostro medico preparerà 5-10 ml di CEA-Scan e l'isotopo radioattivo di tecnezio. Un mg di CEA-Scan verra marcato con 750-1000 MBq di tecnezio. Il prodotto verrà iniettato in una vostra vena. Questa dose di radioattività è sicura e verrà eliminata dal corpo in circa 24 ore.

FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE: QUANTE VOLTE VI VERRA SOMMINISTRATO IL CEA-SCAN

CEA-Scan è preparato per una iniezione singola. Se il vostro medico decide di dare un'altra somministrazione dopo parecchie settimane o parecchi mesi, dovreste fare un esame del sangue per stabilire se abbiate sviluppato allergia al CEA-Scan.

EFFETTI COLLATERALI

Sono state riportate in qualche caso alcune reazioni secondarie. Tra queste, nausea, disturbi allo stomaco, mal di testa, prurito, febbre, una chiazza rugosa sulla pelle, un lieve aumento di alcune cellule bianche, i leucociti eosinofili (senza alcun sintomo visibile). Nel caso in cui questi o altri effetti secondari dovessero verificarsi dopo la somministrazione della medicina, avvertite il vostro medico.

DOSE ECCESSIVA

La somministrazione per via endovena di IgG e $F(ab')_2$ integri dell'IMMU-4 in dosi terapeutiche fino ad un massimo di 25 milligrammi non ha provocato alcuna reazione contraria. Si è dimostrato che i frammenti Fab' sono meno immunizzanti dei frammenti integri IgG o $F(ab')_2$.

Nel caso improbabile che venga somministrata una dose eccessiva di radiazioni con CEA-Scan, la dose assorbita dal paziente può essere ridotta, aumentando il volume dei fluidi per via orale o per via endovena così da provocare l'eliminazione del radio classificato.

DURATA: PER QUANTO TEMPO E IN CHE MODO SI PUO CONSERVARE IL CEA-SCAN^{TM}.

CEA-Scan viene conservato in frigorifero in ospedale e viene dato al vostro medico quando è necessario. L'ospedale può conservare il farmaco per 2 anni a 2-8°C dalla data di fabbricazione. La data di scadenza è stampata sulla fiala. Il prodotto non deve essere usato dopo tale data.

Dopo la ricostituzione e la marcatura radioattiva, il materiale può essere tenuto alla temperatura normale (15-25°C) e deve essere usato nelle quattro ore seguenti la ricostituzione.

ISTRUZIONI PER IL MANEGGIAMENTO E L'USO

Leggere attentamente le istruzioni prima di iniziare il procedimento di preparazione.

Tutti i procedimenti dovrebbero svolgersi usando tecniche asettiche e precauzioni secondo le norme standard di preparazione dei radionuclidi.

Uso degli Agenti Farmaceutici Radioattivi

- Gli agenti farmaceutici radioattivi devono essere usati soltanto da personale qualificato ed in possesso dell'autorizzazione di legge per l'uso e manipulazione dei radionuclidi.

- Questo particolare radiofarmaco deve essere preso in consegna, usato e somministrato soltanto da persone autorizzate in ambienti clinici autorizzati. La consegna, conservazione, uso, trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alleautorizzazioni stabilite dalle competenti autorità nazionali.

- I farmaci radioattivi devono essere preparati da coloro che li somministrano in maniera tale da garrantire sia i requisiti di sicurezza per materiali radioattivi sia la qualità del prodotto farmaceutico. Si devono prendere misure precauzionali asettiche adeguate, conformi alle Good Manufacturing Practices (GMP).

- Dopo l'uso, disfarsi del contenitore come di ogni altro rifiuto radioattivo.

METODO DI PREPARAZIONE E CONTROLLO DELLA QUALITÀ

Metodo di Preparazione

1. Procurarsi da qualsiasi fonte commerciale 925-1110 MBq/mL di sodio-pertecnetato (^{99m}Tc) in una iniezione di sodio salino.

2. Mettere di nuovo in sospensione il materiale liofilizzato iniettando i 925-1110 MBq (^{99m}Tc) di sodio pertecnetato in una fiala schermata di CEA-Scan.

3. Far girare e scuotere il contenuto della fiala per circa 30 secondi per assicurare il contatto del sodio-pertecnetato (^{99m}Tc) con gli anticorpi. Permettere alla reazione di marcatura di agire per almeno cinque minuti. Aggiungere una soluzione isotonica di 1 millilitro di cloruro di sodio al fine di facilitarne la rimozione. Provare il prodotto in un calibratore di dose adatto allo scopo.

4. Basandosi sul coefficiente di attività misurato, togliere un quantitativo del prodotto sufficiente a fornire l'attività desiderata (750-1000 MBq di ^{99m}Tc; vedere Dosatura e Somministrazione). CEA-Scan (^{9m}Tc) può essere usato dopo cinque minuti e deve essere usato non oltre quattro ore dopo la preparazione. CEA-Scan (^{99m}Tc) si può conservare a temperatura ambiente dopo la preparazione.

5. Prima della somministrazione, la soluzione dovrebbe essere ispezionata visivamente per eventuale materiale particellare o scoloramento. In tal caso, il prodotto deve essere scartato.

Controllo della Qualità

Dopo la marcatura radioattiva dell'anticorpo, diluire un campione di 10 µl con 1,5 mL di salino. Determinare la purezza radiochimica per mezzo di una cromatografia immediata a strati sottili su strisce di fibra di vetro 1 x 9 cm, impregnate di gel di silice, usando l'acetone come solvente. Quando la parte anteriore del solvente è a 1 cm dalla parte superiore delle strisce, toglierlo, tagliarlo a metà e porre ogni parte in una provetta di vetro. Contare ogni provetta in uno scintillometro gamma, in un contatore di dosaggi o in un analizzatore del cromotogramma radioattivo. Calcolare la percentuale di tecnezio libero come segue:

$$\% \text{ Tecnezio Libero} = \frac{\text{Attività nella metà superiore della striscia}}{\text{Attività Totale}} \times 100$$

Il prodotto radiomarcato non dovrebbe contenere più del 10% di tecnezio libero.

DATA DELLA REVISIONE DEL VOLANTINO DEL PACCO:

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione che riguardi questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante nazionale del titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

OSTERREICH
Alser Straße 25
1080 Vienna
Tel. 43.1.43.95.65

ITALIA :
Casella Postale 10370
20110 Milan
Tel 39.2.66.32.11

BELGIQUE / BELGIE / LUXEMBOURG :
Rue de la Pépinière 1, boîte 3
Boomwekerijstraat 1. bus 3
1000 Brussels
Tel. 32.2.511.8086

NEDERLAND :
Westerdiunweg 3
1755 ZG Petten
Tel. 31.224.567890

DANMARK :
Arhusgade 108E
DL2100- Copenhagen-O
Tel. : 45.35.433077

PORTUGAL :
Avda. de San Pablo, 28
28820 Coslada (Madrid)
Tel. 34.1.669.72.78

SUOMI :
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa
Tel. 358.0852.01785

ESPAÑA:
Avda. de San Pablo, 28
28820 Coslada (Madrid)
Tel. 34.1.669.72.78

FRANCE :
26, rue Gustave-Madiot
B.P.3
91923 Bondoufle Cedex
Tel. 33.1.69.11.83.60

SVERIGE:
P.O. Box 397
58104 Linkoping

DEUTSCHLAND :
Josef-Dietzgen-Straße 1
D-53771 HENNEF/SIEG 1

UNITED KINGDOM / IRELAND :
11, North Portway Close
Round Spinney
Northampton NN3 4RQ
tel. 44.1.604.646132

UNITED KINGDOM / IRELAND :
3, Granitefield
Rochestown Avenue
Dun Laoghaire, County Dublin
Dublin
Tel 353.1.285.3659

Ελλάδα:
119 Kifissias Ave.
15124 Athens
Tel. 30.1.61.27.100
Tel. 30.1.61.27.101

97A1554

DECRETO 30 gennaio 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Fareston - Toremifine».

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/004/001 Fareston - 60 mg - compressa - 30 compresse - orale;

EU/1/96/004/002 Fareston - 60 mg - compressa - 100 compresse - orale.

Titolare A.I.C.: Orion Corporation, Orionintie 1, FIN 02200 Espoo Finland.

IL DIRIGENTE

DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA - RAPPORTI INTERNAZIONALI

Viste le decisioni della Commissione europea n. 358 del 14 febbraio 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 15 febbraio 1996, pervenuta a questa Amministrazione in data 25 marzo 1996 e nn. C (96) 2367 del 4 ottobre 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 7 ottobre 1996, pervenuta a questa Amministrazione in data 10 ottobre 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Fareston - Toremifine, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309/1993;

Visto l'art 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h*), della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi còrrettivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto-legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi di medicinali, nonchè in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonchè alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Fareston - Toremifine, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Fareston - Toremifine debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 16 dicembre 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Fareston - Toremifine nelle sottoelencate confezioni vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

Fareston 30 compresse da 60 mg - n. 029914013 (in base 10) 0WJWWX (in base 32);

Fareston 100 compresse da 60 mg - n. 029914025 (in base 10) 0WJWWX9 (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Fareston - Toremifine è classificata in fascia «C».

Art. 3.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 30 gennaio 1997

Il dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

FARESTON® (Toremifene)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: Toremifene 60 mg (come toremifene citrato).
Eccipienti: amido di mais, lattosio, povidone, acqua purificata glicolato di amido di sodio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse per somministrazione orale.

4. PARTICOLARITÀ CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento ormonale di prima linea del carcinoma mammario metastatico ormone-dipendente, in pazienti in post-menopausa.
Fareston® non è raccomandato in pazienti affette da tumori con recettore per l'estrogeno negativo.

4.2 Posologia e modalità d'uso

La dose consigliata è quella di una compressa da 60 mg al giorno.
Nel caso di insufficienza renale, non è necessario alcun adeguamento della dose.
Toremifene deve essere usato con cautela in pazienti con danno epatico vedere anche la sezione 5.2 Proprietà far-macocinetiche, b) Caratteristiche osservate nei pazienti).

4.3 Controindicazioni

Una pregressa iperplasia dell'endometrio e grave insufficienza epatica rappresentano controindicazioni all'impiego a lungo termine del toremifene.

4.4 Avvertenze speciali e particolari precauzioni per l'uso

L'esperienza della terapia a lungo termine (più di un anno) con toremifene è limitata.
Le pazienti con insufficienza cardiaca non compensata o con grave angina pectoris devono essere strettamente controllate.
A causa dell'ipercalcemia che può verificarsi all'inizio del trattamento, anche le pazienti con metastasi ossee devono essere strettamente controllate.
Non sono disponibili dati sull'effetto del toremifene a livello osseo.
Pazienti con anamnesi di grave malattia tromboembolica in generale non devono essere trattate.
Non sono disponibili dati clinici in pazienti con diabete labile o scarsamente controllato, in pazienti con stato di salute gravemente compromesso od in pazienti con insufficienza cardiaca non compensata o grave angina pectoris.

4.5 Interazione con altri farmaci e altri tipi di interazioni

Non sono stati condotti studi di interazioni specifiche.
Le sostanze che riducono l'escrezione renale di calcio, quali i diuretici tiazidici, possono aumentare il rischio di ipercalcemia. Gli induttori enzimatici, quali il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina, possono aumentare il metabolismo del toremifene riducendone così la concentrazione allo "steady-state" nel siero. In casi di questo genere potrà essere necessario raddoppiare la dose giornaliera.
Esiste una nota interazione tra antiestrogeni e anticoagulanti tipo warfarin che dà induce un importante aumento del tempo di sanguinamento. La somministrazione contemporanea del toremifene con i suddetti farmaci va pertanto evitata.
Il metabolismo del toremifene viene teoricamente inibito da farmaci che inibiscono il sistema enzimatico CYP 3A4-6, indicato come responsabile delle sue principali vie metaboliche. Esempi di queste sostanze sono il chetoconazolo ed antimicotici simili, eritromicina e troleandomicina. L'uso concomitante di questi farmaci con toremifene deve essere valutato con attenzione.

4.6 Gravidanza e allattamento

L'uso del toremifene è consigliato nelle pazienti in postmenopausa.
A causa della mancanza di dati specifici nell'uomo, toremifene non deve essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento. Negli studi di riproduzione animale toremifene impedisce l'impianto, induce aborto e riduce la sopravvivenza perinatale. Inoltre il trattamento durante il periodo di organogenesi determina modifiche nell'ossificazione, anomalie costali ed edema fetale. Nel ratto, nel corso dell'allattamento è stata osservata una diminuzione dell'incremento del peso corporeo della prole.

4.7 Effetti sulle capacita' di guidare e di azionare macchinari

Nessuno.

4.8 Effetti collaterali

Le reazioni avverse al farmaco sono in genere di carattere lieve. Sono per la maggior parte dovute all'azione ormonale del toremifene.
Negli studi clinici, la reazione avversa più frequente è: vampate di calore (fino al 20%). Altre reazioni avverse comuni includono: sudorazione (14%), nausea (8%), leucorrea (8%), capogiri (4%), edema (3%), dolore (2%) e vomito (2%).
Come reazioni avverse meno frequenti (frequenza <1%) possono comparire: sanguinamento vaginale, dolore toracico, affaticamento, dolore lombare, cefalea, depigmentazione cutanea, aumento ponderale, insonnia, stitichezza, dispnea, paresi, tremore, vertigini, prurito, anoressia, cornea spiraliforme reversibile (opacità reversibile della cornea) ed astenia.
Sono stati riportati eventi tromboembolici sebbene il loro rapporto causale con il toremifene rimane ancora da stabilire.
Reazioni avverse rare con incerto rapporto causale con il toremifene sono le seguenti: dermatite, alopecia, labilità emotiva, depressione, ittero e intorpidimento.
Il trattamento è stato sospeso, per presenza di reazioni avverse, in circa il 3% delle pazienti. La maggior parte di questi casi erano dovuti a nausea, vomito, vertigini, ipercalcemia e sanguinamento vaginale.
L'insorgenza di ipercalcemia all'inizio del trattamento può verificarsi soprattutto nelle pazienti con metastasi ossee.
Durante il trattamento può verificarsi ipertrofia dell'endometrio in seguito all'effetto ormonale (parzialmente estrogenico) del toremifene.
Esiste il rischio di un incremento delle modifiche a livello dell'endometrio, inclusi: iperplasia, polipi e cancro. Ciò può essere dovuto al sottolineato meccanismo di stimolazione estrogenica.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio. In studi su volontari sani si sono osservati vertigini, cefalea e capogiri a dosi di 680 mg/die. Non esiste alcun antidoto specifico e il trattamento è sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il toremifene è un derivato non steroideo del trifeniletilene. Come avviene per altre sostanze appartenenti alla stessa classe, per esempio il tamoxifen e il clomifene, il toremifene si lega ai recettori per gli estrogeni potendo così svolgere un'attività estrogenica, antiestrogenica o entrambe a seconda della durata del trattamento, della specie animale, del sesso, dell'organo bersaglio e della variabile selezionata. In genere, pero, i derivati non steroidei del trifeniletilene svolgono un'attività prevalentemente antiestrogenica nei ratti e nell'uomo ed estrogenica nei topi.
Nel ratto femmina la dose minima di toremifene necessaria a produrre un effetto estrogenico intrinseco sull'utero è di circa 40 volte superiore a quella del tamoxifen. Nello stesso modello la dose più bassa efficace in termini di attività antiestrogenica è 10 volte superiore a quella del tamoxifen, suggerendo per toremifene un rapporto tra attività estrogenica e antiestrogenica inferiore a quello del tamoxifen. Nessun dato su questo rapporto nell'uomo è disponibile. In pazienti volontarie in post-menopausa trattate con estrogeni per via orale o transdermica, il toremifene ha dimostrato di esercitare un effetto antiestrogenico sulla mucosa vaginale riducendo l'indice di cornificazione. Quest'ultimo effetto è stato ritrovato in maniera riproducibile con dosi di toremifene compresi tra 20 e 200 mg al giorno e non poteva essere distinto da quello prodotto da 20 mg di tamoxifen. Dosi inferiori di toremifene non hanno contrastato la stimolazione estrogenica dell'epitelio vaginale. Il toremifene si lega in modo specifico ai recettori per gli estrogeni, in maniera competitiva con l'estradiolo, inibendo la stimolazione della sintesi del DNA e la replicazione cellulare estrogeno-indotte.
In alcuni tumori sperimentali, toremifene ad alti dosaggi mostra effetti antitumori che non sono estrogeno-dipendenti.
L'effetto anti-tumore del toremifene nel carcinoma mammario è prevalentemente dovuto al suo effetto antiestrogenico anche se esistono altri meccanismi che possono essere coinvolti con la sua attività anti-tumore, quali l'espressione degli oncogeni, la secrezione dei fattori di crescita, l'induzione di apoptosi e l'influenza sulla cinetica del ciclo cellulare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Caratteristiche generali
Il toremifene viene prontamente assorbito dopo somministrazione orale. Le massime concentrazioni sieriche si ottengono entro 3 ore (in un intervallo compreso tra 2 e 5 ore).
L'assunzione di cibo non determina alcun effetto sull'assorbimento del farmaco, ma può ritardare di 1,5-2 ore il raggiungimento delle concentrazioni massime. I cambiamenti dovuti all'assunzione di cibo non sono clinicamente significativi.
La curva della concentrazione sierica può essere descritta secondo una equazione biesponenziale. L'emivita della prima fase (distribuzione) è di 4 ore (in un intervallo di 2-12 ore), e quella della seconda fase (eliminazione) è di 5 giorni (in un intervallo di 2-10 giorni). I parametri di biodisponibilità basale (CL e V) non possono essere valutati a causa della mancanza di studi per somministrazione endovenosa. Il toremifene si lega in misura notevole (>99,5%) alle proteine sieriche, prevalentemente all'albumina. Il toremifene segue la cinetica sierica lineare a dosi orali giornaliere comprese tra 11 e 680 mg.
Al dosaggio consigliato di 60 mg/die, la concentrazione media di toremifene allo steady-state è pari a 0,9 g/ml (in un intervallo di 0,6-1,3 g/ml).

Il toremifene viene ampiamente metabolizzato. Nel siero umano il metabolita principale e l'N-demetiltoremifene con emivita media di 11 giorni (in un intervallo di 4-20 giorni). Le sue concentrazioni allo "steady-state" sono circa il doppio rispetto a quelle del composto originario. L'attività antiestrogenica e simile a quella del composto originario mentre l'effetto antitumorale è minore. Si lega alle proteine plasmatiche in maniera anche più marcata del toremifene infatti la frazione legata alle proteine è >99,9%. Nel siero umano sono stati identificati tre metaboliti minori: il (deaminoidrossi)toremifene, il 4-idrossitoremifene e l'N,N-didemetiltoremifene. Sebbene presentino effetti ormonali teoricamente interessanti, le loro concentrazioni durante il trattamento con toremifene sono troppo basse per avere una qualche importanza dal punto di vista biologico.
Il toremifene viene eliminato, soprattutto sotto forma di metaboliti, attraverso le feci. Se ne può supporre anche la circolazione enteroepatica. Circa il 10% della dose somministrata viene eliminata attraverso le urine sotto forma di metaboliti. Dato che l'eliminazione è lenta, le concentrazioni allo "steady-state" nel siero si raggiungono in un periodo che va dalle 4 alle 6 settimane.

b) Caratteristiche osservate nei pazienti
L'efficacia antitumorale clinica e le concentrazioni sieriche non hanno correlazioni positive alla dose giornaliera raccomandata di 60 mg.
Non sono disponibili informazioni per quanto riguarda il polimorfismo genetico metabolico. Il complesso enzimatico responsabile del metabolismo del toremifene nell'uomo è il sistema di metabolizzazione epatica ad ossidasi mista dipendente dal sistema citocromo ossidasi P450. La principale via metabolica, vale a dire l'N-demetilazione, viene mediata prevalentemente dal CYP3A4/3A5.
La farmacocinetica del toremifene è stata valutata in uno studio aperto con quattro gruppi paralleli di dieci soggetti: soggetti normali, pazienti con funzionalità epatica compromessa (AST media 57 U/L - ALT media 76 U/L - gamma GT media 329 U/L) o attivata (AST media 25 U/L - ALT media 30 U/L - gamma GT media 91 U/L - pazienti trattati con antiepilettici) e pazienti con funzionalità renale compromessa (creatinina: 176 mol/L). In questo studio la cinetica del toremifene nei pazienti con funzionalità renale compromessa non era alterata in modo significativo se confrontata con quella dei soggetti normali. L'eliminazione del toremifene e dei suoi metaboliti aumentava in modo significativo nei pazienti con funzionalità epatica attivata e diminuiva nei pazienti con funzionalità epatica compromessa.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

La tossicità acuta del toremifene è bassa con LD-50 superiore a 2000 mg/kg nei ratti e nei topi. In studi di tossicità ripetuti, la causa di decesso nei ratti è rappresentata da dilatazione gastrica. In studi di tossicità acuta e cronica la maggior parte dei risultati sono correlabili agli effetti ormonali del toremifene. Toremifene non ha mostrato alcuna attività genotossica e non si è rivelato cancerogeno nel ratto. Nei topi gli estrogeni provocano tumori dell'ovaio e del testicolo nonché iperostosi e osteosarcomi. Il toremifene ha un effetto specie-specifico estrogeno-simile nei topi ed è causa di tumori simili. Si ritiene che questi risultati abbiano scarsa importanza ai fini della sicurezza del farmaco nell'uomo dove il toremifene agisce prevalentemente come antiestrogeno.

6. PARTICOLARITÀ FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais
Lattosio
Povidone
Acqua purificata
Glicolato di amido di sodio
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità'

Nessuna.

6.3 Durata del prodotto

5 anni a temperatura compresa tra +15 e + 30°C.

6.4 Precauzioni particolari da adottare per la conservazione

Nessuna.

6.5 Tipo di confezione e relativo contenuto

Blister costituito dall'accoppiamento di una pellicola di PVC verde con un foglio di alluminio, contenuto in scatola di cartone.
Confezione da 30 e 100 compresse.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZA-ZIONE DEL PRODOTTO

ERCOPHARM AS
Bøgeskovvej 9, DK-3490 Kvistgård
Danimarca

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA COMMERCIALIZZAZIONE

10. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
AUTORIZZAZIONI E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. DETENTORE/I DELLA/E AUTORIZZAZIONE/I DI FABBRICAZIONE
(Articolo 16, paragrafo 1 e/o 3 della direttiva del Consiglio 75/319/CEE, successivamente modificata)

Fabbricante del principio attivo: Orion Corporation Fermion Oulu Plant, Laaketehtaankatu 2, 90650 Oulu, Finland.

Fabbricante del prodotto finito e responsabile della procedura di distribuzione nell'Unione europea: Orion Corporation Orion-Farmos Turku Plant Tengstrominkatu 6-8, 20360 Turku, Finland.
Attestato di buona prassi di fabbricazione rilasciato dalle autorità finlandesi nel novembre 1994.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE
(Articoli 2 e 3 della direttiva 92/26/CEE)

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica non rinnovabile.

C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL DETENTORE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
(Impegni successivi all'autorizzazione)

La ditta, dopo essere stata consultata (CSM/502/95), si conformerà alla richiesta di presentare i risultati di studi ulteriori indicati qui di seguito e specificati dettagliatamente nella relazione di valutazione (CSM/453/95, capitolo II, punto 3) allegata al presente parere. I risultati degli studi dovranno essere presentati entro il termine previsto dall'EMEA, dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

1. I dati rimanenti sulla convalida della prova di cromatografia liquida ad alte prestazioni della sostanza attiva verranno presentati il 15 dicembre 1995.

2. La stabilità della sostanza attiva dovrebbe essere oggetto di una nuova valutazione. Lo studio inizierà il 15 ottobre 1995 e i risultati verranno presentati regolarmente ogni 6 mesi. La relazione finale verrà presentata il 31 ottobre 2000.

3. Verranno eseguite ulteriori prove di dissoluzione e i risultati saranno presentati il 31 marzo 1996.

4. Ulteriori dati clinici sul controllo ginecologico (ivi comprese biopsie dell'endometrio) saranno presentati il 31 dicembre 1999 (Studi 3008009 e 3008011).

5. Ulteriori dati clinici sugli effetti del TOREMIFEN per quanto riguarda la decalcificazione verranno forniti il 31 dicembre 1998 (studio 092B06/092B11).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A.ETICHETTATURA

FARESTON®
(Toremifene)

Composizione ogni compressa contiene: Principio attivo: Toremifene citrato corrispondente a 60 mg di Toremifene. Eccipienti: amido di mais, lattosio, povidone, acqua purificata, glicolato di amido di sodio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra.

30 compresse da 60 mg

Per uso orale

TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA DEI BAMBINI
PRODOTTO MEDICINALE SOGGETTO A PRESCRIZIONE MEDICA

Scadenza: mese........ anno......

Non disperdere nell'ambiente dopo l'uso
Servirsi degli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali

Titolare AIC: ERCOPHARM AS

Concessionario di vendita: SCHERING-PLOUGH S.p.A.

A.I.C.

Lotto n.

Attenzione per l'uso leggere attentamente il foglio illustrativo

Da vendersi.........

Prezzo Lit.

FARESTON®
(Toremifene)

ERCOPHARM AS

Lotto n......

Scadenza: mese...... anno......

B.FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FARESTON® Compresse
(TOREMIFENE)

Leggere con attenzione questo foglietto prima di cominciare l' assunzione del medicinale; esso contiene, riassunte, le informazioni note circa il farmaco. In caso di domande o dubbi, consultare il medico od il farmacista.
Questo medicinale è destinato a Lei, può essere prescritto solo da un medico e può essere dannoso per gli altri anche se dovessero presentano sintomi analoghi ai Suoi.

1. IDENTIFICAZIONE DEL PRODOTTO

Nome del prodotto

FARESTON® (Toremifene)

Composizione
Una compressa contiene: **Principio attivo**: Toremifene citrato corrispondente a 60 mg di Toremifene. **Eccipienti**: amido di mais, lattosio, povidone, acqua purificata, glicolato di amido di sodio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra.

Forma farmaceutica
30 compresse per somministrazione orale da 60 mg;
100 compresse per somministrazione orale da 60 mg.

Categoria farmaco-terapeutica
FARESTON® è un antiestrogeno.

Nome ed indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
ERCOPHARM AS
Bøgeskovvej 9, DK-3490 Kvistgård
Danimarca
Produttore:
ORION Corporation
Tengströminkatu 6-8, FIN-20360 Turku
Finlandia
Concessionario di vendita
Schering-Plough S.p.A
Via Ripamonti 89, Milano
Italia

2. A COSA SERVE QUESTO MEDICINALE (INDICAZIONI TERAPEUTICHE)

FARESTON® è indicato per il trattamento di particolari tipi di tumore della mammella in donne che abbiano gia' raggiunto la menopausa.

3. INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSÉRE CONOSCIUTE PRIMA DELL'USO DEL MEDICINALE

Quando non si deve assumere il medicinale (Controindicazioni)
Pazienti che abbiano già avuto un ispessimento del rivestimento dell'utero o gravi problemi epatici, non devono usare toremifene come terapia a lungo termine. Se si ritiene che questo sia il proprio caso, contattare il medico curante.

Opportune precauzioni d'impiego
FARESTON® deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca (compresa l'angina pectoris), in pazienti con malattie ossee, poichè all'inizio del trattamento può verificarsi ipercalcemia (aumento della concentrazione del calcio nel sangue), in pazienti diabetici ed in pazienti in condizioni fisiche debilitate.
Pazienti con una storia di gravi problemi di coagulazione, in generale non devono assumere toremifene.
Se si ritiene che questo sia il proprio caso, contattare il medico curante od il farmacista.
Tenere fuori della portata dei bambini.

Interazioni con altri medicinali ed altri tipi di interazioni
Il medico curante deve essere informato di tutti i farmaci che si stanno assumendo, poiché potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di FARESTON®.
Questi includono: diuretici tipo tiazide; anticoagulanti (prevengono la coagulazione del sangue) tipo warfarin, alcuni antiepilettici (farmaci usati per trattare l'epilessia es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital), alcuni antimicotici (usati per trattare le infezioni fungine come il chetoconazolo) ed alcuni antibiotici (come entromicina e troleandomicina).
Qualora si venisse ricoverati o se venisse prescritta una nuova medicina, informare il medico che si sta assumendo FARESTON®.

Uso durante la gravidanza e l'allattamento
Toremifene è raccomandato a donne che abbiano già affrontato la menopausa. Esso non deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento.

Effetti sulla capacita' di guidare un veicolo ed azionare macchine
Nessuno.

4. ISTRUZIONI PER L'USO

Dosaggio
La dose consigliata è: una compressa da 60 mg al giorno.

Metodo e via di somministrazione
La compressa viene assunta per via orale.

Frequenza della somministrazione
Una compressa una volta al giorno.

Durata del trattamento
Tutta la vita o secondo istruzione medica.

Cosa fare in caso di sovradosaggio
In caso di sovradosaggio accidentale, contattare immediatamente il medico.

Cosa fare quando sia stata omessa una o più somministrazioni
Si consiglia l'assunzione giornaliera.
Se si omette la somministrazione di una dose, prendere la compressa successiva come di solito e continuare il trattamento come raccomandato.
Se si omettono numerose dosi, contattare il medico e seguirne le istruzioni.

5. **EFFETTI INDESIDERATI**

Insieme agli effetti voluti, un medicinale può causare anche effetti indesiderati.
Gli effetti indesiderati che si verificano più facilmente sono: vampate di calore, leucorrea (perdita di fluidi bianchi dalla vagina), nausea (sensazione di malessere), capogiri, edema, dolore e vomito.
Altri effetti indesiderati sono: sanguinamento vaginale, dolore al petto, senso di stanchezza, dolore lombare, cefalea, depigmentazione cutanea, aumento di peso, insonnia (incapacità a dormire), tremore (scosse), prurito, anoressia (perdita di appetito o di peso), problemi alla vista reversibili, debolezza.
Se viene riscontrato qualche altro effetto, comunicarlo al medico od al farmacista.

6. **DATA DI SCADENZA**

Non utilizzare il prodotto dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Conservazione: il prodotto deve essere conservato a temperatura compresa tra 15 e 30° centigradi.

7. **DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DI QUESTO DOCUMENTO**

97A1590

DECRETO 6 febbraio 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Twinrix adulti».

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/020/001 Twinrix adulti 20 µg/ml - sospensione per uso iniettabile - 1 siringa in vetro monodose - intramuscolare;

EU/1/96/020/002 Twinrix adulti 20 µg/ml - sospensione per uso iniettabile - 10 siringhe in vetro monodose - intramuscolare;

EU/1/96/020/003 Twinrix adulti 20 µg/ml - sospensione per uso iniettabile - 25 siringhe in vetro monodose - intramuscolare;

EU/1/96/020/004 Twinrix adulti 20 µg/ml - sospensione per uso iniettabile - 1 fiala in vetro monodose - intramuscolare;

EU/1/96/020/005 Twinrix adulti 20 µg/ml - sospensione per uso iniettabile - 10 fiale in vetro monodose - intramuscolare;

EU/1/96/020/006 Twinrix adulti 20 µg/ml - sospensione per uso iniettabile - 25 fiale in vetro monodose - intramuscolare.

Titolare A.I.C.: SmithKline Beecham Biologicals S.A. - Rue de l'Institut 89 - B1330 Rixensart Belgio.

IL DIRIGENTE

DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA - RAPPORTI INTERNAZIONALI

Viste le decisioni della Commissione europea del 20 settembre 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 21 settembre 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Twinrix adulti, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309/1993;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h*), della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto-legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi di medicinali, nonchè in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonchè, alla indicazione della specialità medicinale Twinrix adulti, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Twinrix adulti debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 16 dicembre 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Twinrix adulti nelle sottoelencate confezioni vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

Twinrix adulti 20 mµ/ml 1 siringhe prer. monodose - n. 033014010/E (in base 10) 0ZHJ7U (in base 32);

Twinrix adulti 20 mµ/ml 10 siringhe prer. monodose - n. 033014022/E (in base 10) 0ZHJ86 (in base 32);

Twinrix adulti 20 mµ/ml 25 siringhe prer. monodose - n. 033014034/E (in base 10) 0ZHJ8L (in base 32);

Twinrix adulti 20 mµ/ml 1 fiala monodose - n. 033014046/E (in base 10) 0ZHJ8Y (in base 32);

Twinrix adulti 20 mµ/ml 10 fiale monodose - n. 033014059/E (in base 10) 0ZHJ9C (in base 32);

Twinrix adulti 20 mµ/ml 25 fiale monodose - n. 033014061/E (in base 10) 0ZHJ9F (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Twinrix adulti è classificata in classe «C».

Art. 3.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 6 febbraio 1997

Il dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

SIRINGHE

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

TWINRIX Adulti.

Vaccino combinato antiepatite A inattivato (720 Unità ELISA) e antiepatite B (20 µg) da DNA ricombinante.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TWINRIX Adulti è un vaccino combinato ottenuto mediante miscelazione di preparazioni sfuse sia del virus purificato e inattivato dell'epatite A (HA) sia dell'antigene di superficie purificato dell'epatite B (HBsAg), separatamente adsorbiti su idrossido di alluminio e fosfato di alluminio. Il virus HA è coltivato in cellule diploidi umane MRC5
L'HBsAg è prodotto per coltura, su terreno selettivo, di cellule di lievito geneticamente modificate.

Una dose da 1,0 ml di vaccino contiene non meno di 720 Unità ELISA di virus inattivato HA e 20 ug di proteina HBsAg da DNA ricombinante.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per uso iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TWINRIX Adulti è indicato per l'utilizzo in adulti e adolescenti non immuni a partire dai 16 anni di età, esposti al rischio di contrarre l'infezione da virus dell'epatite A e dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggio

Si consiglia una dose da 1,0 ml negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni di età.

- Programma di vaccinazione primaria

Il ciclo standard di vaccinazione primario con TWINRIX Adulti consiste di tre dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose. Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato.
Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

Fino ad ora non è ancora completamente stabilito se individui immunocompetenti che abbiano risposto alla/e vaccinazione/i anti-epatite A e/o anti-epatite B, richiedano dosi di richiamo, poichè la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili.

Non sono attualmente disponibili dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con TWINRIX Adulti. Comunque, i titoli anticorpali anti-HBs e anti-HAV, registrati a seguito del ciclo di vaccinazione primario con il vaccino combinato, sono nel "range" di quanto è stato osservato a seguito della vaccinazione con i vaccini monovalenti. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono tuttavia essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti. Queste linee guida si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, è richiesto un livello minimo di anticorpi; livelli protettivi pari a 10 UI/l di anticorpi anti-HBs persistono nella maggior parte dei soggetti per 5 anni, mentre per gli anticorpi anti-HAV è stata prevista una persistenza di almeno 10 anni.

Si può raccomandare una vaccinazione di richiamo con il vaccino combinato 5 anni dopo l'inizio del ciclo primario. Nel caso il richiamo venga effettuato con i vaccini monovalenti, questi si possono somministrare 5 anni dopo l'inizio del ciclo primario per l'epatite B e 10 anni dopo l'inizio del ciclo primario per l'epatite A.

Si possono valutare i livelli anticorpali dei soggetti a rischio a intervalli regolari e si può somministrare una dose di richiamo appropriata, quando i titoli anticorpali si riducono al di sotto dei livelli minimi.

Modo di somministrazione

TWINRIX Adulti è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea, fatta eccezione per i pazienti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, nei quali si consiglia la somministrazione del vaccino per via sottocutanea. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale.

4.3 Controindicazioni

TWINRIX Adulti non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota ai componenti del vaccino o a soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità dopo precedente somministrazione di TWINRIX Adulti o dei vaccini monovalenti antiepatite A o antiepatite B.

Come per qualunque altro vaccino, la somministrazione di TWINRIX Adulti deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

4.4 Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso

È possibile che alcuni soggetti si trovino nel periodo di incubazione dell'infezione da virus di epatite A o di epatite B al momento della vaccinazione. Non è noto se TWINRIX Adulti, in tali casi, prevenga l'epatite A e l'epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni che notoriamente infettano il fegato.

TWINRIX Adulti non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es.: lesioni da punture di ago).

Il vaccino combinato non è stato studiato in pazienti con sistema immunitario compromesso. In pazienti emodializzati e soggetti con sistema immunitario compromesso, è possibile che dopo il ciclo di vaccinazione primario non vengano raggiunti titoli anticorpali anti-HAV e anti-HBs adeguati, e tali pazienti possono quindi richiedere la somministrazione di ulteriori dosi di vaccino.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

L'inoculazione intradermica o la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono causare una risposta non ottimale al vaccino.
Comunque, eccezionalmente, TWINRIX Adulti può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

TWINRIX ADULTI NON DEVE MAI ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA.

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di TWINRIX Adulti con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia, quando i vaccini monovalenti anti-epatite A e anti-epatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche non è stata osservata alcuna influenza sulla sieroconversione, sebbene si possono riscontrare titoli anticorpali più bassi.

Anche se la contemporanea somministrazione di TWINRIX Adulti e di altri vaccini non è stata specificatamente studiata, non si prevedono interazioni se si utilizzano siringhe e siti di iniezione diversi.

Si presume che in pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori o in pazienti affetti da immunodeficienza, sia possibile che non venga raggiunta una risposta adeguata.

4.6 Uso in gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'effetto di TWINRIX Adulti sullo sviluppo fetale non è stato valutato.
Tuttavia, come per tutti i vaccini inattivati, non si prevedono rischi per il feto. TWINRIX Adulti deve essere usato in gravidanza solo in caso di evidente rischio di infezione da epatite A e da epatite B.

Allattamento

L'effetto sui bambini allattati da madri alle quali sia somministrato TWINRIX Adulti non è stato valutato in studi clinici. Pertanto TWINRIX Adulti deve essere somministrato con cautela nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e usare macchine

E improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare e usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati, segni e sintomi sono stati attivamente monitorati in tutti i soggetti per i primi quattro giorni dopo la somministrazione del vaccino. A questo scopo è stata usata una scheda rilevamento dati. Inoltre i soggetti vaccinati venivano invitati a riferire qualsiasi reazione clinica osservata durante il periodo dello studio.
Le reazioni più comuni sono state osservate nel sito di iniezione, quali dolore transitorio, arrossamento e gonfiore.
Gli effetti indesiderati osservati a livello sistemico sono stati febbre, cefalea, malessere, affaticamento, nausea e vomito. Tali effetti sono stati transitori, riferiti solo raramente e considerati di lieve entità dagli stessi pazienti.

In uno studio comparativo è stato rilevato che la frequenza degli effetti collaterali a seguito della somministrazione di TWINRIX Adulti non si differenzia da quella osservata dopo somministrazione dei vaccini monovalenti.
A seguito di un uso allargato dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o epatite B sono stati osservati, nei giorni o settimane successive alla vaccinazione, i seguenti effetti indesiderati. In molti casi però non è stata stabilita una relazione causale con il vaccino.

Sintomi di tipo influenzale (come febbre, brividi, mal di testa, mialgia artralgia), affaticamento, vertigini.

Sono stati riportati raramente: parestesia, nausea, vomito, diminuzione di appetito, diarrea, dolore addominale, test di funzionalità epatica alterati, eruzioni cutanee, prurito, orticaria.

Sono stati riportati rarissimamente: reazioni allergiche assimilabili alla malattia da siero, vasculiti, sincope, ipotensione, linfoadenopatie, casi di fenomeni neurologici periferici e/o centrali, che possono includere anche sclerosi multipla, neurite ottica, mieliti, paralisi di Bell, polineuriti come la sindrome di Guillain-Barré (con paralisi ascendente), meningiti, encefaliti, encefalopatie; porpora trombocitopenica, eritema essudativo multiforme.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini anti-epatite, codice ATC : J07BC.

TWINRIX Adulti conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HAV ed anti-HBs.

La protezione contro l'epatite A e l'epatite B si sviluppa in 2-4 settimane. Negli studi clinici, sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite A in circa il 94% degli adulti un mese dopo la prima dose e nel 100% un mese dopo la terza dose (cioè 7 mesi dopo la prima vaccinazione). Sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite B nel 70% degli adulti dopo la prima dose e circa nel 99% dopo la terza dose.
Sulla base dell'esperienza con i vaccini monovalenti, ci si attende che nella maggior parte dei vaccinati gli anticorpi persistano per almeno 4-5 anni, dopo il ciclo di vaccinazione primario. Per assicurare una protezione a lungo termine, é indicata una vaccinazione di richiamo con i vaccini monovalenti o con il vaccino combinato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici

Non applicabili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alluminio idrossido, alluminio fosfato, aminoacidi per preparazioni iniettabili, formaldeide, neomicina solfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tracce di tampone tris e di tampone fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

TWINRIX Adulti non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

6.3 Periodo di validità

La data di scadenza del vaccino è indicata sull'etichetta e sulla confezione.

Il periodo di validità del vaccino è di 24 mesi, quando conservato a temperatura compresa fra +2°C e +8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

TWINRIX Adulti deve essere conservato tra +2°C e +8°C.

Non congelare. Scartare il vaccino se è stato congelato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TWINRIX Adulti si presenta in una siringa di vetro preriempita. Le siringhe preriempite sono di vetro neutro tipo I conformi ai requisiti della Farmacopea Europea.

Durante la conservazione si può osservare un leggero deposito bianco con un surnatante limpido incolore. Un volta agitato, il vaccino è leggermente opaco.

6.6 Istruzioni per l'uso, il trasporto e l'eliminazione (se è il caso)

Il vaccino deve essere esaminato visivamente prima della somministrazione per qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico.
Prima di usare TWINRIX Adulti il vaccino deve essere ben agitato per ottenere una sospensione bianca, leggermente opaca. Scartare il vaccino se il contenuto appare diverso.

7. TITOLARE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart (Belgio)
Telefono 0032-2-6568111
Fax 0032-2-6568000
Telex 63251 SB Bio B

8. N. DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

FIALE

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

TWINRIX Adulti.

Vaccino combinato antiepatite A inattivato (720 Unità ELISA) e antiepatite B (20 µg) da DNA ricombinante.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TWINRIX Adulti è un vaccino combinato ottenuto mediante miscelazione di preparazioni sfuse sia del virus purificato e inattivato dell'epatite A (HA) sia dell'antigene di superficie purificato dell'epatite B (HBsAg), separatamente adsorbiti su idrossido di alluminio e fosfato di alluminio. Il virus HA è coltivato in cellule diploidi umane MRC5.
L'HBsAg è prodotto per coltura, su terreno selettivo, di cellule di lievito geneticamente modificate.

Una dose da 1,0 ml di vaccino contiene non meno di 720 Unità ELISA di virus inattivato HA e 20 µg di proteina HBsAg da DNA ricombinante.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per uso iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TWINRIX Adulti è indicato per l'utilizzo in adulti e adolescenti non immuni a partire dai 16 anni di età, esposti al rischio di contrarre l'infezione da virus dell'epatite A e dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggio

Si consiglia una dose da 1,0 ml negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni di età.

- Programma di vaccinazione primaria

Il ciclo standard di vaccinazione primario con TWINRIX Adulti consiste di tre dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose. Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato.
Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

Fino ad ora non è ancora completamente stabilito se individui immunocompetenti che abbiano risposto alla/e vaccinazione/i anti-epatite A e/o anti-epatite B, richiedano dosi di richiamo, poichè la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili.

Non sono attualmente disponibili dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con TWINRIX Adulti. Comunque, i titoli anticorpali anti-HBs e anti-HAV, registrati a seguito del ciclo di vaccinazione primario con il vaccino combinato, sono nel "range" di quanto è stato osservato a seguito della vaccinazione con i vaccini monovalenti. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono tuttavia essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti. Queste linee guida si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, è richiesto un livello minimo di anticorpi; livelli protettivi pari a 10 UI/l di anticorpi anti-HBs persistono nella maggior parte dei soggetti per 5 anni, mentre per gli anticorpi anti-HAV è stata prevista una persistenza di almeno 10 anni.

Si può raccomandare una vaccinazione di richiamo con il vaccino combinato 5 anni dopo l'inizio del ciclo primario. Nel caso il richiamo venga effettuato con i vaccini monovalenti, questi si possono somministrare 5 anni dopo l'inizio del ciclo primario per l'epatite B e 10 anni dopo l'inizio del ciclo primario per l'epatite A.

Si possono valutare i livelli anticorpali dei soggetti a rischio a intervalli regolari e si può somministrare una dose di richiamo appropriata, quando i titoli anticorpali si riducono al di sotto dei livelli minimi.

Modo di somministrazione

TWINRIX Adulti è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea, fatta eccezione per i pazienti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, nei quali si consiglia la somministrazione del vaccino per via sottocutanea. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale.

4.3 - Controindicazioni

TWINRIX Adulti non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota ai componenti del vaccino o a soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità dopo precedente somministrazione di TWINRIX Adulti o dei vaccini monovalenti antiepatite A o antiepatite B.
Come per qualunque altro vaccino, la somministrazione di TWINRIX Adulti deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

4.4 - Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso

È possibile che alcuni soggetti si trovino nel periodo di incubazione dell'infezione da virus di epatite A o di epatite B al momento della vaccinazione. Non è noto se TWINRIX Adulti, in tali casi, prevenga l'epatite A e l'epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni che notoriamente infettano il fegato.

TWINRIX Adulti non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es.: lesioni da punture di ago).

Il vaccino combinato non è stato studiato in pazienti con sistema immunitario compromesso. In pazienti emodializzati e soggetti con sistema immunitario compromesso, è possibile che dopo il ciclo di vaccinazione primario non vengano raggiunti titoli anticorpali anti-HAV e anti-HBs adeguati, e tali pazienti possono quindi richiedere la somministrazione di ulteriori dosi di vaccino.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

L'inoculazione intradermica o la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono causare una risposta non ottimale al vaccino.
Comunque, eccezionalmente, TWINRIX Adulti può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

TWINRIX ADULTI NON DEVE MAI ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA.

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di TWINRIX Adulti con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia, quando i vaccini monovalenti anti-epatite A e anti-epatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche non è stata osservata alcuna influenza sulla sieroconversione, sebbene si possono riscontrare titoli anticorpali più bassi.
Anche se la contemporanea somministrazione di TWINRIX Adulti e di altri vaccini non è stata specificatamente studiata, non si prevedono interazioni se si utilizzano siringhe e siti di iniezione diversi.
Si presume che, in pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori o in pazienti affetti da immunodeficienza, sia possibile che non venga raggiunta una risposta adeguata.

4.6 Uso in gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'effetto di TWINRIX Adulti sullo sviluppo fetale non è stato valutato.
Tuttavia, come per tutti i vaccini inattivati, non si prevedono rischi per il feto. TWINRIX Adulti deve essere usato in gravidanza solo in caso di evidente rischio di infezione da epatite A e da epatite B.

Allattamento

L'effetto sui bambini allattati da madri alle quali sia somministrato TWINRIX Adulti non è stato valutato in studi clinici. Pertanto TWINRIX Adulti deve essere somministrato con cautela nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e usare macchine

È improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare e usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati, segni e sintomi sono stati attivamente monitorati in tutti i soggetti per i primi quattro giorni dopo la somministrazione del vaccino. A questo scopo è stata usata una scheda rilevamento dati. Inoltre i soggetti vaccinati venivano invitati a riferire qualsiasi reazione clinica osservata durante il periodo dello studio.
Le reazioni più comuni sono state osservate nel sito di iniezione, quali dolore transitorio, arrossamento e gonfiore.
Gli effetti indesiderati osservati a livello sistemico sono stati febbre, cefalea, malessere, affaticamento, nausea e vomito. Tali effetti sono stati transitori, riferiti solo raramente e considerati di lieve entità dagli stessi pazienti.

In uno studio comparativo è stato rilevato che la frequenza degli effetti collaterali a seguito della somministrazione di TWINRIX Adulti non si differenzia da quella osservata dopo somministrazione dei vaccini monovalenti.

A seguito di un uso allargato dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o epatite B sono stati osservati, nei giorni o settimane successive alla vaccinazione, i seguenti effetti indesiderati. In molti casi però non è stata stabilita una relazione causale con il vaccino.

Sintomi di tipo influenzale (come febbre, brividi, mal di testa, mialgia, artralgia), affaticamento, vertigini.

Sono stati riportati raramente: parestesia, nausea, vomito, diminuzione di appetito, diarrea, dolore addominale, test di funzionalità epatica alterati, eruzioni cutanee, prurito, orticaria.

Sono stati riportati rarissimamente: reazioni allergiche assimilabili alla malattia da siero, vasculiti, sincope, ipotensione, linfoadenopatie, casi di fenomeni neurologici periferici e/o centrali, che possono includere anche sclerosi multipla, neurite ottica, mieliti, paralisi di Bell, polineuriti come la sindrome di Guillain-Barré (con paralisi ascendente), meningiti, encefaliti, encefalopatie; porpora trombocitopenica, eritema essudativo multiforme.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini anti-epatite, codice ATC: JO7BC.

TWINRIX Adulti conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HAV ed anti-HBs.

La protezione contro l'epatite A e l'epatite B si sviluppa in 2-4 settimane. Negli studi clinici, sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite A in circa il 94% degli adulti un mese dopo la prima dose e nel 100% un mese dopo la terza dose (cioè 7 mesi dopo la prima vaccinazione). Sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite B nel 70% degli adulti dopo la prima dose e circa nel 99% dopo la terza dose.
Sulla base dell'esperienza con i vaccini monovalenti, ci si attende che nella maggior parte dei vaccinati gli anticorpi persistano per almeno 4-5 anni, dopo il ciclo di vaccinazione primario. Per assicurare una protezione a lungo termine, è indicata una vaccinazione di richiamo con i vaccini monovalenti o con il vaccino combinato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici

Non applicabili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alluminio idrossido, alluminio fosfato, aminoacidi per preparazioni iniettabili, formaldeide, neomicina solfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tracce di tampone tris e di tampone fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

TWINRIX Adulti non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

6.3 Periodo di validità

La data di scadenza del vaccino è indicata sull'etichetta e sulla confezione.
Il periodo di validità del vaccino è di 24 mesi, quando conservato a temperatura compresa fra +2°C e +8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

TWINRIX Adulti deve essere conservato tra +2°C e +8°C.
Non congelare. Scartare il vaccino se è stato congelato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TWINRIX Adulti si presenta in un flacone di vetro. I flaconi sono di vetro neutro tipo I conformi ai requisiti della Farmacopea Europea.
Durante la conservazione si può osservare un leggero deposito bianco con un surnatante limpido incolore.
Un volta agitato, il vaccino è leggermente opaco.

6.6 Istruzioni per l'uso, il trasporto e l'eliminazione (se è il caso)

Il vaccino deve essere esaminato visivamente prima della somministrazione per qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico.
Prima di usare TWINRIX Adulti il vaccino deve essere ben agitato per ottenere una sospensione bianca, leggermente opaca. Scartare il vaccino se il contenuto appare diverso.

7. TITOLARE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart (Belgio)
Telefono 0032-2-6568111
Fax 0032-2-6568000
Telex 63251 SB Bio B

8. N. DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A - TITOLARE/I DELL'AUTORIZZAZIONE / DELLE AUTORIZZAZIONI DI FABBRICAZIONE

Produttore della sostanza attiva:
SmithKline Beecham Biologicals S. A., rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgio

Produttore responsabile della distribuzione della confezione medicinale nello Spazio economico europeo:
SmithKline Beecham Biologicals S. A., rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgio

Autorizzazione di fabbricazione rilasciata il 22 gennaio 1996 a SmithKline Beecham Biologico, S. A. per il sito belga dal Ministère de la santé publique et de l'environnement/Ministerie van Volksgezondheid en Leefmilieu (Ministero della sanità e dell'ambiente) Vesaliusgebouw / , Rijksadministratief centrum, 1010 Bruxelles, Belgio.

Sito alternativo di fabbricazione per l'imballaggio:
Sächsische Serumwerk Gmbh, Zirkusstrasse 40, 01069 Dresda, Repubblica Federale di Germania

Autorizzazione di fabbricazione rilasciata il 26 luglio 1994 a Sächsische Serumwerk Gmbh Repubblica Federale di Germania, da Regierungspräsidium Dresden, August-Bebel-Strasse 19/01219 Dresda, Repubblica Federale di Germania.

B - CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica non rinnovabile.

C - OBBLIGHI SPECIFICI DEL TITOLARE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

La società è stata consultata (22 maggio 1996) e si è impegnata a fornire all'EMEA, entro i termini specificati, le informazioni richieste dal CPMP.

Aspetti chimici, farmaceutici e biologici:

- I protocolli di approvazione a lotti devono essere conformi alle linee direttrici CE 5861/93 e 3382/93 (Control Authority Batch Release), rispettivamente per il vaccino dell'epatite A e dell'epatite B (rDNA).
- I progressi nell'introduzione di mezzi esenti da siero per l'uso nella produzione dell'antigene dell'epatite A debbono essere comunicati ad intervalli non superiori ai due anni.

- I risultati degli studi sulla minore efficacia di dessorbimento dell'antigene HAV nel TWINRIX ADULT rispetto all' HAVRIX devono essere comunicati entro un anno dalla data di rilascio dell'autorizzazione.

- La società accetta di condurre un test di inattivazione effettiva del componente HAV. Il test consiste in due passaggi successivi di 35 giorni sulle cellule MRC5. La società fornirà al CPMP una documentazione aggiornata sull'impatto della modifica.
  Il test di inattivazione è descritto nella monografia sul vaccino per l'epatite A che l'European Pharmacopoeia (Ph.Eur) sta attualmente preparando. Allorché la monografia Ph.Eur sarà stata ufficialmente adottata, la società dovrà confermare che il test è stato condotto come ivi indicato.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Etichetta interna TWINRIX Adulti - Siringa preriempita da 1 dose

TWINRIX ADULTI
Vaccino inattivato anti-epatite A (720 Unità ELISA) e da DNA ricombinante anti-epatite B (20 μg)
1 dose = 1 ml
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare
Conservazione: +2°C/+ 8°C
Non congelare
SmithKline Beecham Biologicals S.A. - Rixensart - Belgio
LOTTO :
SCADENZA:

Etichetta esterna TWINRIX Adulti - Siringa preriempita da 1 dose

TWINRIX ADULTI
Vaccino inattivato anti-epatite A (720 Unità ELISA) e da DNA ricombinante anti-epatite B (20 µg)
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare

1 dose (1 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	720 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	20 µg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Aminoacidi per preparazioni iniettabili
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n.°: E.U/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
rue de l'Institut 89
B - 1330 Rixensart
Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: + 2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

Etichetta esterna TWINRIX Adulti - 10 Siringhe preriempite da 1 dose

TWINRIX ADULTI
Vaccino inattivato anti-epatite A (720 Unità ELISA) e da DNA ricombinante anti-epatite B (20 µg)
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare

10 Siringhe da 1 dose
1 dose (1 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	720 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	20 µg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Aminoacidi per preparazioni iniettabili
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n.°: E.U/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
rue de l'Institut 89
B - 1330 Rixensart
Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: + 2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

Etichetta esterna TWINRIX Adulti - 25 Siringhe preriempite da 1 dose

TWINRIX ADULTI
Vaccino inattivato anti-epatite A (720 Unità ELISA) e da DNA ricombinante anti-epatite B (20 μg)
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare

25 Siringhe da 1 dose
1 dose (1 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	720 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	20 μg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Aminoacidi per preparazioni iniettabili
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n.°: E.U/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
rue de l'Institut 89
B - 1330 Rixensart
Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: + 2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

Etichetta interna HAB Adulti - Flacone da 1 dose

TWINRIX ADULTI
Vaccino inattivato anti-epatite A (720 Unità ELISA) e da DNA ricombinante anti-epatite B (20 μg)
1 dose = 1 ml
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare
Conservazione: + 2°C/+ 8°C
Non congelare
SmithKline Beecham Biologicals S.A. - Rixensart - Belgio
LOTTO :
SCADENZA:

Etichetta esterna HAB Adulti - Flacone da 1 dose

TWINRIX ADULTI
Vaccino inattivato anti-epatite A (720 Unità ELISA) e da DNA ricombinante anti-epatite B (20 µg)
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare

1 dose (1 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	720 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	20 µg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Aminoacidi per preparazioni iniettabili
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n.°: EU/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
rue de l'Institut 89
B - 1330 Rixensart
Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: + 2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

Etichetta esterna HAB Adulti - 10 Flaconi da 1 dose

TWINRIX ADULTI
Vaccino inattivato anti-epatite A (720 Unità ELISA) e da DNA ricombinante anti-epatite B (20 µg)
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare

10 Flaconi da 1 dose
1 dose (1 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	720 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	20 µg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Aminoacidi per preparazioni iniettabili
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n°: E.U/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
rue de l'Institut 89
B - 1330 Rixensart
Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: + 2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

Etichetta esterna HAB Adulti 25 Flaconi da 1 dose

TWINRIX ADULTI
Vaccino inattivato anti-epatite A (720 Unità ELISA) e da DNA ricombinante anti-epatite B (20 μg)
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare

25 Flaconi da 1 dose
1 dose (1 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	720 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	20 μg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Aminoacidi per preparazioni iniettabili
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n.°: E.U/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
rue de l'Institut 89
B - 1330 Rixensart
Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: + 2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Che cosa si dovrebbe sapere di TWINRIX Adulti?

- Si prega di leggere attentamente questo foglio prima della somministrazione del vaccino.
- Conservare questo foglio fino a completamento del ciclo di vaccinazione. Potrebbe essere utile rileggerlo.
- Seguire attentamente i consigli del medico o del personale sanitario. Per qualsiasi chiarimento rivolgersi al medico, al personale sanitario o al farmacista.
- Assicurarsi di aver concluso il ciclo completo di vaccinazione. In caso contrario, la protezione contro la malattia potrà non essere completa.
- Tenere sempre i vaccini fuori dalla portata dei bambini.
- Prima della somministrazione del vaccino, il medico deve essere informato di una gravidanza in atto o presunta.
- Come tutti i vaccini, TWINRIX Adulti può occasionalmente causare effetti indesiderati. (Per ulteriori informazioni al riguardo si veda oltre).
- Il vaccino deve essere somministrato da personale sanitario.

Questo foglio illustrativo non può esaurire tutte le informazioni sul vaccino. In caso di dubbio o incertezza, chiedere al medico, al personale sanitario o al farmacista.

Cos'è TWINRIX Adulti?

TWINRIX Adulti è un vaccino combinato contro l'epatite A e l'epatite B. Ogni dose contiene come principi attivi il virus inattivato dell'epatite A (720 Unità ELISA) e la proteina di superficie (HBsAg 20 µg) del virus dell'epatite B.

Il vaccino è disponibile in siringa di vetro preriempita da una dose (1 ml) per l'uso in adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età.

TWINRIX Adulti contiene come eccipienti: alluminio idrossido, alluminio fosfato, aminoacidi per preparazioni iniettabili, formaldeide, neomicina solfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tracce di tampone tris e di tampone fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

TWINRIX Adulti si presenta come una sospensione per iniezione intramuscolare.

Produttore e titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
rue de l'Institut, 89 - Rixensart
B-1330 - Belgio

A cosa serve TWINRIX Adulti?

TWINRIX Adulti protegge contro l'epatite A e l'epatite B.
Agisce aiutando l'organismo a produrre propri anticorpi che proteggono contro queste malattie.

Cosa si dovrebbe controllare prima di assumere il vaccino?

Non si dovrebbe assumere il vaccino se si pensa di aver precedentemente avuto una reazione allergica a TWINRIX Adulti o a qualsiasi altro vaccino contro l'epatite A o l'epatite B o a qualcuno dei suoi eccipienti.

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di infezione con febbre elevata.

Avvertire il medico:
- in caso di problemi di salute.
- in caso di alterazioni della coagulazione.
- in caso di somministrazione di altri farmaci o di altre vaccinazioni recenti.
- in caso di gravidanza in atto o presunta.
- in caso di allattamento.

Come sarà somministrato il vaccino?

Il medico o il personale sanitario inietterà la dose raccomandata di vaccino.

TWINRIX Adulti sarà iniettato nel muscolo della parte superiore del braccio.

In caso di alterazioni della coagulazione, avvisare il medico o il personale sanitario prima della somministrazione di TWINRIX Adulti poiché può essere necessario un diverso modo di somministrazione (per via sottocutanea).

Saranno somministrate tre dosi di vaccino. (La seconda dose sarà somministrata quattro settimane dopo la prima dose e la terza dose sei mesi dopo la prima dose).E' importante seguire le istruzioni del medico/personale sanitario riguardanti le visite successive per le ulteriori dosi.

E' opportuno informare il medico nel caso ci si fosse dimenticati di tornare alla data stabilita.

Quali sono i possibili effetti collaterali ?

Come per altri vaccini, si può avvertire dolore o fastidio nel sito di iniezione, o si può osservare arrossamento o gonfiore. Tuttavia, queste reazioni si risolvono entro pochi giorni.

Altre reazioni che si possono manifestare sono febbre, cefalea, nausea, malessere, stanchezza e vomito.

I sintomi che sono stati riferiti a seguito della somministrazione allargata dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o contro l'epatite B sono i seguenti:
Sintomi di tipo influenzale (come febbre, brividi, mal di testa, mialgia, artralgia), affaticamento, vertigini.

Sono stati riportati raramente: parestesia, nausea, vomito, diminuzione di appetito, diarrea, dolore addominale, eruzioni cutanee, prurito, orticaria.

Sono stati riferiti rarissimamente: sincope, sintomi a carico del sistema nervoso (difficoltà nel camminare, debolezza e affaticamento degli arti, dolore o offuscamento della vista, paralisi monolaterale dei muscoli facciali, ematomi, eruzioni cutanee di maggiore entità.

Se tali sintomi compaiono o si aggravano, consultare il medico o il personale sanitario.

Come per tutti i vaccini iniettabili, può esistere un minimo rischio di grave reazione allergica. (Questa può essere riconosciuta da sintomi quali difficoltà a respirare o a deglutire, prurito alle mani e ai piedi, gonfiore agli occhi e al viso). Tali reazioni di solito si verificano prima di lasciare lo studio del medico, ma in ogni caso si raccomanda di richiedere immediato trattamento medico.

Se si verificano altri sintomi nei giorni successivi alla vaccinazione, consultare tempestivamente il medico.

Come conservare TWINRIX Adulti?

La data di scadenza è indicata sull'etichetta e sulla confezione. Il vaccino non deve essere usato dopo tale data.

Conservare il vaccino in frigorifero tra +2°C e +8°C. Il vaccino non deve essere congelato.

Conservare tutti i vaccini fuori dalla portata dei bambini

Informazioni specifiche per chi somministra il vaccino

Esaminare visivamente il vaccino prima della somministrazione, per rilevare eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico.
Prima di usare TWINRIX Adulti agitare la siringa preriempita onde ottenere una sospensione bianca leggermente opaca
Non usare se il contenuto ha un altro aspetto.

- TWINRIX Adulti deve essere somministrato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea.
- In pazienti con trombocitopenia o alterazioni della coagulazione il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale.
- TWINRIX Adulti non deve mai essere somministrato per via endovenosa.
- Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico appropriato e un'idonea assistenza medica devono essere sempre prontamente disponibili nel caso raro di reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.
- Vaccini iniettabili diversi vanno somministrati in siti di iniezione diversi.
- Il vaccino non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es. lesioni da puntura di ago).

DATA DI APPROVAZIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO:

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione che riguardi questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante nazionale del titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

ÖSTERREICH
1130 Wien, Hietzinger Hauptstraße 55a
Tel.: (0222) 87818-0 in Österreich
(0043 1) 87818-0 aus dem Ausland

BELGIQUE / BELGIE / LUXEMBOURG :
Rue du Tilleul, 13
1332 Genval
Tel. : 0800 - 90120

DANMARK :
Lautruphøj 1-3
2750 Ballerup
Tel.: 4486 8686

ITALIA :
Via Zambeletti
20021 Baranzate di Bollate (MI) - Italia
Tel. 02 - 3806.1

NEDERLAND :
Jaagpad 1, Rijswijk. Postbus 3120,
2280 GC Rijswijk.
Tel. 070 - 319 5353

PORTUGAL :
Av. das Forças Armadas, 125-12°,
1600 Lisboa
Telefone: 7903500

SUOMI :
Vattuniemenranta 2
00210 HELSINKI
Puh. 90-672 022

FRANCE :
6 esplanade Charles de Gaulle
92731 Nanterre Cedex
France
Tél. : (1) 46.98.46.98

DEUTSCHLAND :
80791 München
Tel.: (089) 36044-0
Fax: (089) 36044-123

Ελλάδα:
Amphithea Megaron
Agias Varvaras 4
17563 P. Phaliron - ATHENS
Tel.30-1/989 01 11
Fax:30-1/988 05 02

ESPAÑA:
Valle de la Fuenfria 3
28034 MADRID
Tf.: 3 34 50 00

SVERIGE:
Box 4092
171 04 Solna
Tel.: 08-635 34 00

UNITED KINGDOM / IRELAND :
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1EY
Tel. : Welwyn Garden : (01707) 3251 111
Freefone : (0800) 61 64 82 (including 24 h emergency service)

Che cosa si dovrebbe sapere di TWINRIX Adulti?

- Si prega di leggere attentamente questo foglio prima della somministrazione del vaccino.
- Conservare questo foglio fino a completamento del ciclo di vaccinazione. Potrebbe essere utile rileggerlo.
- Seguire attentamente i consigli del medico o del personale sanitario. Per qualsiasi chiarimento rivolgersi al medico, al personale sanitario o al farmacista.
- Assicurarsi di aver concluso il ciclo completo di vaccinazione. In caso contrario, la protezione contro la malattia potrà non essere completa.
- Tenere sempre i vaccini fuori dalla portata dei bambini.
- Prima della somministrazione del vaccino, il medico deve essere informato di una gravidanza in atto o presunta.
- Come tutti i vaccini, TWINRIX Adulti può occasionalmente causare effetti indesiderati. (Per ulteriori informazioni al riguardo si veda oltre).
- Il vaccino deve essere somministrato da personale sanitario.

Questo foglio illustrativo non può esaurire tutte le informazioni sul vaccino. In caso di dubbio o incertezza, chiedere al medico, al personale sanitario o al farmacista.

Cos'è TWINRIX Adulti?

TWINRIX Adulti è un vaccino combinato contro l'epatite A e l'epatite B. Ogni dose contiene come principi attivi il virus inattivato dell'epatite A (720 Unità ELISA) e la proteina di superficie (HBsAg 20 µg) del virus dell'epatite B.

Il vaccino è disponibile in flacone di vetro da una dose (1 ml) per l'uso in adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età.

TWINRIX Adulti contiene come eccipienti: alluminio idrossido, alluminio fosfato, ammoacidi per preparazioni iniettabili, formaldeide, neomicina solfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tracce di tampone tris e di tampone fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

TWINRIX Adulti si presenta come una sospensione per iniezione intramuscolare.

Produttore e titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
rue de l'Institut, 89 - Rixensart
B-1330 - Belgio

A cosa serve TWINRIX Adulti?

TWINRIX Adulti protegge contro l'epatite A e l'epatite B.
Agisce aiutando l'organismo a produrre propri anticorpi che proteggono contro queste malattie.

Cosa si dovrebbe controllare prima di assumere il vaccino?

Non si dovrebbe assumere il vaccino se si pensa di aver precedentemente avuto una reazione allergica a TWINRIX Adulti o a qualsiasi altro vaccino contro l'epatite A o l'epatite B o a qualcuno dei suoi eccipienti.

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di infezione con febbre elevata.

Avvertire il medico:
- in caso di problemi di salute.
- in caso di alterazioni della coagulazione.
- in caso di somministrazione di altri farmaci o di altre vaccinazioni recenti.
- in caso di gravidanza in atto o presunta.
- in caso di allattamento.

Come sarà somministrato il vaccino?

Il medico o il personale sanitario inietterà la dose raccomandata di vaccino.

TWINRIX Adulti sarà iniettato nel muscolo della parte superiore del braccio.

In caso di alterazioni della coagulazione, avvisare il medico o il personale sanitario prima della somministrazione di TWINRIX Adulti poiché può essere necessario un diverso modo di somministrazione (per via sottocutanea).

Saranno somministrate tre dosi di vaccino. (La seconda dose sarà somministrata quattro settimane dopo la prima dose e la terza dose sei mesi dopo la prima dose). E' importante seguire le istruzioni del medico/personale sanitario riguardanti le visite successive per le ulteriori dosi.

E' opportuno informare il medico nel caso ci si fosse dimenticati di tornare alla data stabilita.

Quali sono i possibili effetti collaterali ?

Come per altri vaccini, si può avvertire dolore o fastidio nel sito di iniezione, o si può osservare arrossamento o gonfiore. Tuttavia, queste reazioni si risolvono entro pochi giorni.

Altre reazioni che si possono manifestare sono febbre, cefalea, nausea, malessere, stanchezza e vomito.

I sintomi che sono stati riferiti a seguito della somministrazione allargata dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o contro l'epatite B sono i seguenti:
Sintomi di tipo influenzale (come febbre, brividi, mal di testa, mialgia, artralgia), affaticamento, vertigini.

Sono stati riportati raramente: parestesia, nausea, vomito, diminuzione di appetito, diarrea, dolore addominale, eruzioni cutanee, prurito, orticaria.

Sono stati riferiti rarissimamente: sincope, sintomi a carico del sistema nervoso (difficoltà nel camminare, debolezza e affaticamento degli arti, dolore o offuscamento della vista, paralisi monolaterale dei muscoli facciali) ematomi, eruzioni cutanee di maggiore entità.

Se tali sintomi compaiono o si aggravano, consultare il medico o il personale sanitario.

Come per tutti i vaccini iniettabili, può esistere un minimo rischio di grave reazione allergica. (Questa può essere riconosciuta da sintomi quali difficoltà a respirare o a deglutire, prurito alle mani e ai piedi, gonfiore agli occhi e al viso). Tali reazioni di solito si verificano prima di lasciare lo studio del medico, ma in ogni caso si raccomanda di richiedere immediato trattamento medico.

Se si verificano altri sintomi nei giorni successivi alla vaccinazione, consultare tempestivamente il medico.

Come conservare TWINRIX Adulti?

La data di scadenza è indicata sull'etichetta e sulla confezione. Il vaccino non deve essere usato dopo tale data.

Conservare il vaccino in frigorifero tra +2°C e +8°C. Il vaccino non deve essere congelato.
Conservare tutti i vaccini fuori dalla portata dei bambini

Informazioni specifiche per chi somministra il vaccino

Esaminare visivamente il vaccino prima della somministrazione, per rilevare eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico.
Prima di usare TWINRIX Adulti, agitare il flacone onde ottenere una sospensione bianca leggermente opaca.
Non usare se il contenuto ha un altro aspetto.

- TWINRIX Adulti deve essere somministrato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea.
- In pazienti con trombocitopenia o alterazioni della coagulazione il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale.
- TWINRIX Adulti non deve mai essere somministrato per via endovenosa.
- Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico appropriato e un'idonea assistenza medica devono essere sempre prontamente disponibili nel caso raro di reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.
- Vaccini iniettabili diversi vanno somministrati in siti di iniezione diversi.
- Il vaccino non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es. lesioni da puntura di ago).

DATA DI APPROVAZIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO:

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione che riguardi questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante nazionale del titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

ÖSTERREICH
1130 Wien, Hietzinger Hauptstraße 55a
Tel.: (0222) 87818-0 in Österreich
(0043 1) 87818-0 aus dem Ausland

BELGIQUE / BELGIE / LUXEMBOURG :
Rue du Tilleul, 13
1332 Genval
Tel. : 0800 - 90120

DANMARK :
Lautrupbøj 1-3
2750 Ballerup
Tel: 4486 8686

ITALIA :
Via Zambeletti
20021 Baranzate di Bollate (MI) - Italia
Tel. 02 - 3806.1

NEDERLAND :
Jaagpad 1, Rijswijk. Postbus 3120,
2280 GC Rijswijk.
Tel. 070 - 319 5353

PORTUGAL :
Av. das Forças Armadas, 125-12°,
1600 Lisboa
Telefone: 7903500

SUOMI:
Vammiemenranta 2
00210 HELSINKI
Puh. 90-672 022

FRANCE:
6 esplanade Charles de Gaulle
92731 Nanterre Cedex
France
Tél.: (1) 46.98.46.98

DEUTSCHLAND:
80791 München
Tel.: (089) 36044-0
Fax: (089) 36044-123

Ελλάδα:
Amphithea Megaron
Agias Varvaras 4
17563 P. Phaliron - ATHENS
Tel.30-1/989 01 11
Fax:30-1/988 05 02

ESPAÑA:
Valle de la Fuenfria 3
28034 MADRID
Tf.: 3 34 50 00

SVERIGE:
Box 4092
171 04 Solna
Tel.: 08-635 34 00

UNITED KINGDOM / IRELAND:
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1EY
Tel.: Welwyn Garden: (01707) 3251 111
Freefone: (0800) 61 64 82 (including 24 h
emergency service)

97A1558

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(9651355) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via A. Herio, 21
◇ **L'AQUILA**
LIBRERIA LA LUNA
Viale Persichetti, 9/A
◇ **LANCIANO**
LITOLIBROCARTA
Via Ferro di Cavallo, 43
◇ **PESCARA**
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
Corso V. Emanuele, 146
LIBRERIA DELL'UNIVERSITÀ
Via Galilei (ang. via Gramsci)
◇ **SULMONA**
LIBRERIA UFFICIO IN
Circonvallazione Occidentale, 10

BASILICATA

◇ **MATERA**
LIBRERIA MONTEMURRO
Via delle Beccherie, 69
◇ **POTENZA**
LIBRERIA PAGGI ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
LIBRERIA NISTICÒ
Via A. Daniele, 27
◇ **COSENZA**
LIBRERIA DOMUS
Via Monte Santo, 51/53
◇ **PALMI**
LIBRERIA IL TEMPERINO
Via Roma, 31
◇ **REGGIO CALABRIA**
LIBRERIA L'UFFICIO
Via B. Buozzi, 23/A/B/C
◇ **VIBO VALENTIA**
LIBRERIA AZZURRA
Corso V. Emanuele III

CAMPANIA

◇ **ANGRI**
CARTOLIBRERIA AMATO
Via dei Goti, 11
◇ **AVELLINO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Vasto, 15
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Matteotti, 30/32
CARTOLIBRERIA CESA
Via G. Nappi, 47
◇ **BENEVENTO**
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
Via F. Paga, 11
LIBRERIA MASONE
Viale Rettori, 71
◇ **CASERTA**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Caduti sul Lavoro, 29/33
◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**
LINEA SCUOLA S.a.s.
Via Raiola, 69/D
◇ **CAVA DEI TIRRENI**
LIBRERIA RONDINELLA
Corso Umberto I, 253
◇ **ISCHIA PORTO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Sogliuzzo
◇ **NAPOLI**
LIBRERIA L'ATENEO
Viale Augusto, 168/170
LIBRERIA GUIDA 1
Via Portalba, 20/23
LIBRERIA GUIDA 2
Via Merliani, 118
LIBRERIA I.B.S.
Salita del Casale, 18
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
Via Caravita, 30
LIBRERIA TRAMA
Piazza Cavour, 75
◇ **NOCERA INFERIORE**
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
Via Fava, 51;
◇ **POLLA**
CARTOLIBRERIA GM
Via Crispi
◇ **SALERNO**
LIBRERIA GUIDA
Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

◇ **BOLOGNA**
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
Piazza Tribunali, 5/F
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Castiglione, 1/C
EDINFORM S.a.s.
Via Farini, 27
◇ **CARPI**
LIBRERIA BULGARELLI
Corso S. Cabassi, 15
◇ **CESENA**
LIBRERIA BETTINI
Via Vescovado, 5
◇ **FERRARA**
LIBRERIA PASELLO
Via Canonica, 16/18
◇ **FORLÌ**
LIBRERIA CAPPELLI
Via Lazzaretto, 51
LIBRERIA MODERNA
Corso A. Diaz, 12
◇ **MODENA**
LIBRERIA GOLIARDICA
Via Emilia, 210
◇ **PARMA**
LIBRERIA PIROLA PARMA
Via Farini, 34/D
◇ **PIACENZA**
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
Via Quattro Novembre, 160
◇ **RAVENNA**
LIBRERIA RINASCITA
Via IV Novembre, 7
◇ **REGGIO EMILIA**
LIBRERIA MODERNA
Via Farini, 1/M
◇ **RIMINI**
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
CARTOLIBRERIA ANTONINI
Via Mazzini, 16
◇ **PORDENONE**
LIBRERIA MINERVA
Piazzale XX Settembre, 22/A
◇ **TRIESTE**
LIBRERIA EDIZIONI LINT
Via Romagna, 30
LIBRERIA TERGESTE
Piazza Borsa, 15 (gall. Tergesteo)
◇ **UDINE**
LIBRERIA BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
LIBRERIA TARANTOLA
Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

◇ **FROSINONE**
CARTOLIBRERIA LE MUSE
Via Marittima, 15
◇ **LATINA**
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
Viale dello Statuto, 28/30
◇ **RIETI**
LIBRERIA LA CENTRALE
Piazza V. Emanuele, 8
◇ **ROMA**
LIBRERIA DE MIRANDA
Viale G. Cesare, 51/E-F-G
LIBRERIA GABRIELE MARIA GRAZIA
c/o Pretura Civile, piazzale Clodio
LA CONTABILE
Via Tuscolana, 1027
LIBRERIA IL TRITONE
Via Tritone, 61/A
LIBRERIA L'UNIVERSITARIA
Viale Ippocrate, 99
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
Via S. Maria Maggiore, 121
CARTOLIBRERIA MASSACCESI
Viale Manzoni, 53/C-D
LIBRERIA MEDICHINI
Via Marcantonio Colonna, 68/70
◇ **SORA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Abruzzo, 4
◇ **TIVOLI**
LIBRERIA MANNELLI
Viale Mannelli, 10
◇ **VITERBO**
LIBRERIA DE SANTIS
Via Venezia Giulia, 5
LIBRERIA "AR"
Palazzo Uffici Finanziari - Pietrare

LIGURIA

◇ **CHIAVARI**
CARTOLERIA GIORGINI
Piazza N.S. dell'Orto, 37/38
◇ **GENOVA**
LIBRERIA GIURIDICA BALDARO
Via XII Ottobre, 172/R
◇ **IMPERIA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Viale Matteotti, 43/A-45
◇ **LA SPEZIA**
CARTOLIBRERIA CENTRALE
Via dei Colli, 5

LOMBARDIA

◇ **BERGAMO**
LIBRERIA ANTICA E MODERNA
LORENZELLI
Viale Giovanni XXIII, 74
◇ **BRESCIA**
LIBRERIA QUERINIANA
Via Trieste, 13
◇ **BRESSO**
CARTOLIBRERIA CORRIDONI
Via Corrdoni, 11
◇ **BUSTO ARSIZIO**
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
Via Milano, 4
◇ **COMO**
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
Via Mentana, 15
NANI LIBRI E CARTE
Via Cairoli, 14
◇ **CREMONA**
LIBRERIA DEL CONVEGNO
Corso Campi, 72
◇ **GALLARATE**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Piazza Risorgimento, 10
LIBRERIA TOP OFFICE
Via Torino, 8
◇ **LECCO**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Corso Mart. Liberazione, 100/A
◇ **LODI**
LA LIBRERIA S.a.s.
Via Defendente, 32
◇ **MANTOVA**
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
Corso Umberto I, 32
◇ **MILANO**
LIBRERIA CONCESSIONARIA
IPZS-CALABRESE
Galleria V. Emanuele II, 15
◇ **MONZA**
LIBRERIA DELL'ARENGARIO
Via Mapelli, 4
◇ **SONDRIO**
LIBRERIA MAC
Via Caimi, 14

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

◇ **VARESE**
LIBRERIA PIROLA DI MITRANO
Via Albuzzi, 8

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4/5/6
◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8
◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6
◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34
◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Viale De Gasperi, 22

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81/83
LIBRERIA GIURIDICA DI.E.M.
Via Capriglione, 42-44

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE ICAP
Via Vittorio Emanuele, 19
◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122
◇ **ASTI**
LIBRERIA BORELLI
Corso V. Alfieri, 364
◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14
◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10
◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32
◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17
◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V. Emanuele, 16
◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P. Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16
◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Piazza Vittoria, 4
◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14
◇ **FOGGIA**
LIBRERIA ANTONIO PATIERNO
Via Dante, 21
◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30
◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126
◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24

◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F.LLI DESSÌ
Corso V. Emanuele, 30/32
◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19
◇ **SASSARI**
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11

SICILIA

◇ **ACIREALE**
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194
LIBRERIA S.G.C. ESSEGICI S.a.s.
Via Caronda, 8/10
◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17
◇ **ALCAMO**
LIBRERIA PIPITONE
Viale Europa, 61
◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111
◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q. Sella, 106/108
◇ **CATANIA**
LIBRERIA ARLIA
Via Vittorio Emanuele, 62
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F. Riso, 56
◇ **ENNA**
LIBRERIA BUSCEMI
Piazza Vittorio Emanuele, 19
◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132/134
◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55
◇ **PALERMO**
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA MERCURIO LI.CA.M.
Piazza S. G. Bosco, 3
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Piazza V. E. Orlando, 15/19
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FLACCOVIO DARIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225
◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259
◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42
◇ **FIRENZE**
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84/86 R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22 R
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46 R
◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA S.n.c.
Via Mille, 6/A
◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23/27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B
◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S. Paolino, 45/47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37
◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19
◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13
◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macallè, 37
◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25
◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via Terme, 5/7
◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **BOLZANO**
LIBRERIA EUROPA
Corso Italia, 6
◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41
◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53
◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **CONEGLIANO**
CARTOLERIA CANOVA
Corso Mazzini, 7
◇ **PADOVA**
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114
◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V. Emanuele, 2
◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31
◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI I.P.Z.S.
S. Marco 1893/B - Campo S. Fantin
LIBRERIA GOLDONI
Via S. Marco 4742/43
◇ **VERONA**
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G. Carducci, 44
LIBRERIA L.E.G.I.S.
Via Adigetto, 43
◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
— presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;
— presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1997

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1997
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1997 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1997

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale ... L. 440.000
- semestrale ... L. 250.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale ... L. 360.000
- semestrale ... L. 200.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i soli provvedimenti non legislativi:
- annuale ... L. 100.000
- semestrale ... L. 60.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale ... L. 92.500
- semestrale ... L. 60.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale ... L. 236.000
- semestrale ... L. 130.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale ... L. 92.000
- semestrale ... L. 59.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale ... L. 231.000
- semestrale ... L. 126.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:
- annuale ... L. 950.000
- semestrale ... L. 514.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso tipo A2):
- annuale ... L. 850.000
- semestrale ... L. 450.000

*Integrando con la somma di **L. 125.000** il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1997.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale Concorsi ed esami*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	140.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	91.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1997
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	410.000
Abbonamento semestrale	L.	245.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari,* sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189

* 4 1 1 2 5 0 0 7 1 0 9 7 *

L. 7.500